

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ASMA FELINA: QUAL O PARALELISMO CLÍNICO COM A DOENÇA NO HOMEM?

MARIA INÊS FREITAS DA SILVA RIBEIRO

ORIENTADORA:

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix
Lourenço

TUTOR:

Dr. Fernando Amorim Ferreira de Sá

2020

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ASMA FELINA: QUAL O PARALELISMO CLÍNICO COM A DOENÇA NO HOMEM?

MARIA INÊS FREITAS DA SILVA RIBEIRO

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São Braz

ORIENTADORA:

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix
Lourenço

VOGAIS:

Doutora Ana Mafalda Gonçalves Xavier Félix Lourenço
Doutora Solange Judite Roque Coelho Alves Gil Neves

TUTOR:

Dr. Fernando Amorim Ferreira de Sá

Declaração relativa às condições de reprodução da tese

Anexo 3 – DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: MANIA JUIZ FREIXAS DA SILVA NIBEIRO

Título da Tese ou Dissertação:

ASMA FELINA: QUAL O PAINEL CLÍNICO EM A OREÇA NO ITIEN?

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- ☒ Clínica ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar
☐ Morfologia e Função ☐ Sanidade Animal

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três, retirando as que não interessam):

- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
- NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 19 de ABRIL de 2020

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Assinatura: Mania Juiz Freixas da Silva Nibeiro

Agradecimentos

Em primeiro lugar, porque de outra forma não faria sentido, quero agradecer à minha Mãe. Obrigada por teres possibilitado a concretização de um sonho e por teres sentido as minhas vitórias como se fossem tuas e teres estado presente, incondicionalmente, sempre. Tudo o que sou e virei a ser, como mulher e médica veterinária, devo-o a ti. Amo-te para lá do sol.

À Professora Doutora Ana Mafalda Lourenço, por ter aceitado, sem hesitar, no meio do corredor no Hospital Escolar Veterinário da FMV, ser a minha nova orientadora, mostrando que ainda era possível. O meu muito obrigada!

Ao Dr. Fernando Amorim, por ter sido meu tutor de estágio e ter permitido que o meu estágio fosse realizado no seu hospital. Obrigada por todas as oportunidades que me deu e continua a dar.

Ao Professor Doutor Virgílio Almeida, por ter aceitado ser meu orientador. Infelizmente, o destino impossibilitou a continuação desta parceria, mas nem por isso menos merecedora de agradecimento. Obrigada pelas palavras de incentivo e por me ter guiado ao lugar certo quando tudo parecia perdido.

Ao meu irmão, o meu Tó, o meu ídolo, o meu tudo. Longe mas sempre perto. Nenhum quilómetro será capaz de beliscar o amor que nos une. Quem me conhece, sabe o que és para mim. Obrigada pela ajuda nas figuras e tabelas, nunca desiludes! Amo-te.

À minha Madrinha Emília, por me ter aberto as portas da sua casa lisboeta, tornando-a também minha. Obrigada pelo amor e carinho, pelas marmitas de todos os dias e por tudo o resto que fez por mim ao longo de 5 anos. Sem si, a passagem por Lisboa teria sido mais fria e não tinha aquele cheirinho a Minho que tanto adoro. Nunca conseguirei retribuir o que fez por mim.

Ao meu Pai, Padrinho, tios e primos, em especial os irmãos Castro.

Aos meus compadres e afilhados Vicente e Clara.

Aos meus avós, que mesmo não estando cá, sei que estão orgulhosos de mim.

Aos seres de 4 patas que cruzaram a minha vida e me fizeram seguir este caminho: Freguesa, Evaristo, Miranda, Vasco, Vila, Real, Gato e Gata.

Às amigas que a FMV me trouxe. À Ana, minha parceira desde a primeira aula à última. Tens um coração lindo, obrigada por tudo. À Joana, amiga desde sempre e para sempre e

que sentiu fervorosamente as minhas conquistas. À Mafalda, que mesmo mais distante, continua no meu coração. Às minhas “pseudo-açorianas”: Suzana, Inês e Maria João, obrigada por terem vindo parar à nossa turma. E a tantas outras pessoas, em especial aos membros do grupo “*United Color of FMVton*” (este nome só podia ter sido criado por ti MJ!), que tornaram este percurso mais feliz!

Aos amigos das Taipas: Cris, Pedro, Cidália, Cátia, Vítor e Sara, que me ajudou com a parte mais chata da dissertação, por terem compreendido os 6 anos de ausência e não terem desistido de mim. Obrigada! Agora é para sempre.

À Professora Carmo Miranda (prometo que um dia lhe chamo Tia Carmo!), minha professora de Biologia e Geologia no ensino secundário, por ter acreditado em mim e me ter apoiado quando decidi que mesmo ser médica veterinária. É mais do que uma Professora, sabe disso.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a TODA a equipa do HVVC, por me ter recebido de braços abertos e por me continuar a ajudar em tudo o que preciso. Em especial à Ana, tu sabes o quanto eu gosto de ti. À Ana Margarida, pela gargalhada contagiante. Ao João Pedro, por se ter mostrado sempre disponível para me ajudar nesta etapa. À Cecília, pela boa disposição. E, ao Ernesto, pela cumplicidade e amizade para toda a vida que criamos.

Resumo

O gato e o Homem desenvolvem uma doença das vias aéreas inferiores, a asma, que tem como processo subjacente uma reação de hipersensibilidade tipo I, isto é, uma alergia. As semelhanças existentes entre a doença nas duas espécies, reforça a importância de cruzar e utilizar informações existentes na medicina humana, em especial no diagnóstico e terapêutica, na medicina veterinária. O diagnóstico pode ser feito com recurso aos métodos mais básicos como a citologia do lavado broncoalveolar, a radiografia torácica ou a hematologia, ou, através de métodos mais sofisticados, como as provas de função pulmonar ou a deteção de biomarcadores, que constituem, sem dúvida alguma, o maior avanço nesta etapa. O tratamento passa, classicamente, pela administração de glucocorticoides em associação com broncodilatadores, preferencialmente, por via inalatória. No entanto, existem mesmo assim, efeitos secundários graves associados a este tipo de terapêutica e, por isso, novos tratamentos têm vindo a ser desenvolvidos, tais como a imunoterapia alérgico-específica e os anticorpos monoclonais. Estas novas formas terapêuticas apresentam resultados bastante promissores sem os efeitos secundários associados a outro tipo de terapêuticas. O estudo realizado, teve como base a informação disponível no *software* de gestão do Hospital Veterinário de Vila do Conde – GuruVet – cujo total de animais disponíveis em 1 de Março de 2019 era de 8488 animais, dos quais 3230 eram gatos domésticos. Destes, tendo em conta os critérios definidos, foi obtida uma amostra de 15 gatos, com objetivo primordial perceber quais as abordagens terapêuticas e de diagnóstico comumente adotadas pelos clínicos, com o intuito de verificar se estas vão de encontro ao que atualmente é considerado o mais correto, tendo em conta a panóplia de nova informação que tem vindo a surgir nos últimos anos. Para além disso, pretendeu-se analisar dados como a idade de aparecimento dos primeiros sintomas, raça, sexo, estilo de vida, condição corporal, principais achados no exame físico e exames complementares de diagnóstico e, ainda, o estímulo iatrogénico. A maioria dos gatos presentes no estudo eram fêmeas, esterilizadas, *indoor*, com condição corporal acima da ideal e com idades compreendidas entre os 4 e 5 anos. A principal razão pela ida ao veterinário foi tosse e/ou dispneia. Ao exame físico, uma grande percentagem apresentava sibilos à auscultação pulmonar e mucosas cianóticas. Quanto aos achados nos exames complementares de diagnóstico, o padrão bronco-intersticial na radiografia torácica e a eosinofilia periférica foram os mais frequentes. No que concerne à terapêutica, a utilização de terapêutica inalatória foi inferior à expectável e, a aplicação de novas terapêuticas, como a imunoterapia alérgico-específica, foram nulas. Pelo que, a aposta na formação e sensibilização dos clínicos para a implementação destas novas terapêuticas deve ser o caminho a seguir.

Palavras-chave: Asma; Bronquite Crónica; Gato; Homem; Hipersensibilidade Tipo I.

Abstract

Asthma is an allergic airway disease, affecting both Human and feline patients. The etiology is linked to a hypersensitivity type I reaction, in other words, an allergy. The similarities between both species, highlights the relevance to cross and apply information about diagnosis and treatment from human medicine in veterinary medicine. The diagnosis can be achieved through the most basis methods available like broncho-alveolar liquid cytology, thorax x-ray or hematology, or, through more sophisticated resources like pulmonary function tests and biomarkers, that are definitely, the major advance on the disease diagnosis. The classic treatment is the use of glucocorticoids with bronchodilators, preferably, via inhalation. However, this kind of therapeutics can still have serious side-effects. Recently new kind of therapeutics are becoming available like immunotherapy allergen-specific or the monoclonal antibodies, that have been showing promising results without the side-effects shown in other forms of therapy. The study was based on the information available in the management software of the Veterinary Hospital of Vila do Conde - GuruVet - with a total number of 8488 available animals at March 1st 2019, of which 3230 are domestic cats. From these, considering the defined criteria, a sample of 15 cats was selected. The main objective was to understand which therapeutic and diagnostic approaches were adopted by the clinicians and to compare with those considered to be the most advised protocols nowadays, bearing in mind the range of new information that has been emerging in recent years. Furthermore, data such as the age of the first symptoms, race, gender, lifestyle, body condition and the iatrotropic stimulus was also taken in account. Most of the cats present in the study were female, neutered, living exclusively *indoor*, with body condition above ideal values and aged between 4 and 5 years. The main reason for coming to the veterinarian was cough and/or dyspnea. On physical examination, a large percentage presented wheezing at lung auscultation and cyanotic mucous membranes. Regarding the findings in the complementary diagnostic examinations, the bronchial pattern on the thoracic radiograph and peripheral eosinophilia were the most frequent. Concerning the treatment, the use of inhalation therapy was lower than expected and the application of new therapies, such as allergen specific immunotherapy, were null. Therefore, the focus on training and sensitizing clinicians to implement these new therapies should be the way forward.

Key-words: Asthma; Chronic Bronchitis; Cat; Human; Type I Hypersensitivity.

Índice

Declaração relativa às condições de reprodução da tese	ii
Agradecimentos	iii
Resumo	v
<i>Abstract</i>	vi
Índice	vii
Lista de Figuras	ix
Lista de Gráficos	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Abreviaturas	xii
Relatório de Estágio	1
Introdução	3
I. Revisão Bibliográfica: Asma felina e humana.....	5
1. Fisiopatologia	5
2. Apresentação Clínica	6
3. Sensibilização alérgica	8
4. Diagnóstico	9
4.1. Medicina Veterinária	9
4.1.1. Métodos de diagnóstico clássicos	9
4.1.2. Novos métodos de diagnóstico	13
4.2. Medicina Humana	16
4.2.1. Métodos de diagnóstico clássicos	16
4.2.2. Novos métodos de diagnóstico	16
5. Tratamento.....	17
5.1. Medicina Veterinária.....	17
5.1.1. Abordagem terapêutica de emergência.....	17
5.1.2. Tratamento clássico	19
5.2. Medicina Humana	27
5.2.1. Tratamento clássico	27
II. Estudo retrospectivo de casos clínicos suspeitas de asma felina	35
1. Introdução	35
2. Objetivos	35
3. Material e métodos.....	35
4. Resultados	36

4.1. Sexo	36
4.2. Idade.....	36
4.3. Raça	37
4.4. Estilo de vida.....	37
4.5. Condição corporal	38
4.6. Estímulo iatrotópico.....	38
4.7. Achados no exame físico de estado geral	39
4.8. Exames complementares de diagnóstico realizados e respectivas alterações.....	39
4.9. Terapêutica de manutenção instituída	41
4.10. Discussão geral de resultados	42
5. Casos clínicos selecionados e sua discussão	45
5.1. Caso clínico 1: “O gato sénior com quadro alérgico generalizado”	45
5.2. Caso clínico 2: “O gato com vírus da imunodeficiência felina”	50
5.3. Caso clínico 3: “O gato com acesso ao exterior e quadro típico de asma felina”	55
6. Discussão Final	58
7. Referências Bibliográficas.....	62

Lista de Figuras

Figura 1. Mediadores solúveis libertados pelos mastócitos desgranulados e as suas categorias: moléculas libertadas por exocitose em segundos, eicosanóides (lípidos) sintetizados em minutos e, por fim, as proteínas sintetizadas ao longo de várias horas. Adaptado de Tizard 2013.....	4
Figura 2. Equipamento necessário para obter o TBFVL em animais acordados (A) e em animais anestesiados (B). Adaptado de Janice A. Dye 2004.	16
Figura 3. Diminuição dos níveis de eosinófilos no LBA ao longo da RIT – via SC e IN – em A; Evolução da classificação da gravidade da doença (diminuição) ao longo da RIT – via SC e IN – em B. Gentilmente cedido por Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M Spinka, et al. 2009.....	27
Figura 4. Estratégia terapêutica em medicina humana de acordo com a gravidade da doença. Adaptado de Global Initiative for Asthma 2019 e Wong 2016.	33
Figura 5. Gestão da doença de forma a permitir o controlo de sintomas e prevenção de agudizações. Adaptado de Global Initiative for Asthma 2019.	34
Figura 6. Radiografia torácica (projeção latero-lateral) do “gato 3” onde é evidente o padrão bronco-intersticial. Cedido por HVVC.	56
Figura 7. A abordagem a um caso clínico suspeito de asma felina (esquema original)	61

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Percentagem de fêmeas na amostra.....	36
Gráfico 2. Percentagem de gatos esterilizados na amostra.....	36
Gráfico 3. Distribuição etário dos gatos presentes na amostra.....	36
Gráfico 4. Percentagem de raças presentes na amostra.....	37
Gráfico 5. Percentagem de gatos <i>indoor</i> e <i>outdoor</i> presentes na amostra.....	37
Gráfico 6. Distribuição percentual da condição corporal dos gatos presentes na amostra...	38
Gráfico 7. Percentagens dos estímulos iatrotrópicos presentes na amostra.....	38
Gráfico 8. Distribuição percentual das diferentes alterações do exame físico.....	39
Gráfico 9. Percentagem de gatos com eosinofilia no hemograma.....	40
Gráfico 10. Percentagem de animais a quem foi realizado LBA e respetiva citologia.....	40
Gráfico 11. Percentagem de gatos a quem foi feito o despiste de parasitas.....	40
Gráfico 12. Percentagem de animais a quem foi feito o despiste de <i>D. immitis</i>	40
Gráfico 13. Percentagem de utilização de broncodilatadores na amostra.....	41
Gráfico 14. Percentagem de utilização de broncodilatadores + broncodilatadores.....	41
Gráfico 15. Percentagem de tipo de broncodilatadores utilizados na terapêutica crónica....	42
Gráfico 16. Percentagem de utilização de broncodilatadores na amostra.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Efeitos biológicos dos diferentes produtos libertados pelos mastócitos desgranulados. Adaptado de Callahan and Yates 2014. (Nota: TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa.).....	5
Tabela 2. Fármacos testados para o tratamento de asma felina e respetivos efeitos. Adaptado de Venema and Patterson 2010.	22

Lista de Abreviaturas

µg – Micrograma

µl – Microlitro

APCs – Células apresentadoras de antígenos

ASIT – Imunoterapia alérgico-específica

BGA – Alérgico da relva do tipo bermuda

BID – Duas vezes ao dia

BWBP – Pletismografia barométrica de corpo inteiro

CpG-ODN – CpG oligodexonucleótidos

DC2 – Células dendríticas 2

DCs – Células dendríticas

EBC – Condensado do ar expirado

ELISA - Ensaio de imun absorção enzimática

Fc – Fragmento cristalizável

FC – Frequência cardíaca

FCV – Capacidade vital forçada

feG-COOH – Tripéptido salivar

FeLV – Vírus da leucemia felina

FEV – Volume expiratório máximo

FIV – Vírus da imunodeficiência felina

FR – Frequência respiratória

GM-CSF – Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos

H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio

H₂S – Sulfeto de hidrogênio

HDM – Ácaros domésticos

ICAM-1 – Molécula de adesão intracelular-1

ICC – Insuficiência cardíaca congestiva

IFN-γ – Interferão-gama

IgA – Imunoglobulina A
IgE – Imunoglobulina E
IgG – Imunoglobulina G
IgG4 – Imunoglobulina G subclasse 4
IgM – Imunoglobulina M
IL-1 – Interleucina-1
IL-10 – Interleucina-10
IL-13 – Interleucina-13
IL-2 – Interleucina-2
IL-33 – Interleucina-33
IL-4 – Interleucina-4
IL-5 – Interleucina-5
IL-8 – Interleucina-8
IM – Intramuscular
IN – Intranasal
IV – Intravenosa
Ku/l – Quilo unidades por litro
LBA – Lavado broncoalveolar
mAb – Anticorpos monoclonais
MDI – Inalador de dose calibrada
mg/Kg – Miligrama por quilograma
MHC – Complexo maior de histocompatibilidade
MHC II – Complexo maior de histocompatibilidade tipo II
MIP-1 α – Proteína inflamatória macrofágica 1 alfa
NT-proBNP – Fragmento terminal do péptido natriurético do tipo B
O₂ - Oxigénio
PCR – Reação em cadeia da polimerase
PFP – Provas de função pulmonar
PIF – Peritonite infecciosa felina

RIT – Imunoterapia rápida

SC – Subcutâneo

SID – Uma vez ao dia

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TBFVL – Ciclo de fluxo-volume da respiração tidal

Th0 – T-*helper* 0

Th1 – T-*helper* 1

Th2 – T-*helper* 2

TID – Três vezes ao dia

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TReg – Células T regulatórias

TSA – Teste de sensibilidade a antimicrobianos

Relatório de Estágio

O meu estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário de Vila do Conde (HVVC), situado na cidade de Vila do Conde, distrito do Porto. Teve início a 1 de Outubro de 2018 e fim no dia 28 de Fevereiro de 2019 com duração aproximada de 1000 horas.

A casuística do HVVC é elevada, em particular em cães e gatos, sendo que o aparecimento de animais exóticos não é frequente. Apesar de não haver uma rotação definida pelos diferentes serviços do hospital, tive oportunidade de estar presente em todos – medicina interna e cirurgia.

Nas consultas, tive oportunidade de observar e aprender a forma correta de abordar e conter o animal, assim como a comunicação com o tutor. Permitiu-me também aperfeiçoar a forma como realizar o exame físico e as perguntas mais pertinentes a fazer nos variados casos clínicos que tive possibilidade de assistir. Frequentemente, na consulta eram realizadas citologias de várias naturezas o que permitiu tornar-se uma prática mais rotineira para mim.

No internamento, onde a passagem de casos era realizado, tive oportunidade de aprofundar o meu raciocínio clínico, podendo eu própria participar na discussão quando achasse pertinente. Aqui desenvolvi a minha autonomia para examinar os animais internados e administrar-lhes, com supervisão de um médico veterinário, a medicação necessária. Tive também oportunidade de falar com os tutores dos animais internados, preparar e dar alta aos animais, mais uma vez, com a supervisão dos médicos veterinários presentes. Foi neste departamento, que senti que o meu sentido crítico e gosto pela medicina interna aumentaram. Através da passagem dos casos, leitura das fichas dos animais – juntamente com todos os exames complementares de diagnóstico realizados – conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como a Clínica de Animais de Companhia e a Farmacologia tornaram-se mais integrados e encontraram aplicação prática. Aprendi a interpretar análises e a aperfeiçoar a realização de algumas – bioquímicas, hemograma, hematócrito e proteínas totais, tira urinária e medição da densidade urinária. Aqui, foi-me permitido treinar e melhorar procedimentos técnicos como a colheita de sangue, colocação de cateteres endovenosos e limpeza e desinfeção de feridas. Tive a possibilidade de observar outras técnicas, tais como algaliação de cães e gatos, drenagem de líquidos no terceiro espaço (pericárdico, pleural e abdominal) e colocação de sondas nasoesofágicas.

Na cirurgia, a minha principal função consistia em preparar o animal para a cirurgia – desde a avaliação clínica do animal, interpretação de análises bioquímicas pré-anestésicas, colocação do cateter, sedação, tricotomia, preparação do campo cirúrgico, intubação traqueal, colocação do animal na mesa de cirurgia e preparação de todos os aparelhos que permitem

monitorizar o animal quando anestesiado. Não raras vezes, fui responsável pela monitorização anestésica durante as cirurgias e, ainda, frequentemente, tive oportunidade de ajudar nas cirurgias, desde as mais básicas – resolução de oto-hematoma, ovariectomia, orquiectomia e nodulectomia – às mais complexas – cesariana, resolução de fístula perianal, mastectomia, enterotomia, enterectomia, gastrotomia, cistotomia, uretrotomia, esplenectomia, amputação de membros, sialoadenectomia, enucleação, resolução de *cherry-eye*, resolução de entrópion, entre outras. Foi-me também permitido realizar procedimentos de odontologia como a destartarização e exodontia. No HVVC tive ainda oportunidade de observar cirurgias ortopédicas – desde a resolução de luxação da patela, rotura do ligamento cruzado cranial, hérnias discais, resolução de diversas fraturas, entre outras. No final da cirurgia, tinha como função reverter a sedação – quando necessário –, colocar o animal na jaula, monitorizá-lo no recobro, preparar e administrar toda a medicação necessária. Em grande parte dos casos mais simples, tinha como responsabilidade ligar ao tutor dos animais dando-lhes informações acerca da cirurgia e da possibilidade de uma eventual alta ou visita. Tudo isto permitiu que eu desenvolvesse uma enorme autonomia e responsabilidade, uma vez que me cabia a mim monitorizar os sinais vitais dos animais. Permitiu também aprofundar os meus conhecimentos acerca dos diversos protocolos anestésicos existentes e, também, acerca de manobras de emergência médica quando o caso o exigia.

Tanto no internamento como nas consultas, a área da imagiologia esteve presente. O HVVC dispõe um ecógrafo e um aparelho de radiografia onde eu auxiliava no posicionamento/contenção do animal. Assisti a inúmeras ecografias, observei e tentei interpretar inúmeras radiografias, com a ajuda do médico presente, o que me permitiu pôr em prática alguns conceitos teóricos de imagiologia. As radiografias mais frequentemente realizadas foram as abdominais, torácicas e aos membros. Apesar de ser um serviço externo, também tive oportunidade de assistir a diversas ecocardiografias, realizadas por um médico veterinário dedicado apenas à realização deste exame médico.

Dos 5 meses de estágio, 4 semanas e 6 fins-de-semana foram de horário de urgência, o que possibilitou o desenvolvimento de uma ação mais rápida e eficaz quando a situação de emergência médica assim o exige.

Introdução

A asma felina tem como processo subjacente uma reação alérgica a um ou vários alérgenos e é uma causa comum de dispneia nos gatos domésticos (Little 2015) – daqui para a frente denominados apenas como gatos – e que se estima afetar cerca de 1% a 5% da população de gatos no mundo (Cocayne et al. 2011). Acredita-se que a doença esteja subdiagnosticada e, por isso, a percentagem de gatos afetados talvez seja superior (Little 2015). Os animais acometidos com a doença têm, normalmente, idades compreendidas entre os 4-5 anos de idade (Trzil and Reiner 2014), porém há evidências de que a ocorrência de sinais clínicos pode acontecer numa fase mais precoce (Rishniw 2017). Existem autores que defendem que não há predisposição de género (Trzil and Reiner 2014), no entanto, outros afirmam que, aparentemente, há uma maior incidência no sexo feminino (Tilley and Smith Jr. 2016). Nas pessoas, as diferenças anatómicas das vias aéreas entre os dois sexos, tornam as mulheres mais propensas ao desenvolvimento de limitações ao fluxo aéreo em diversas situações (Zhang and Zein 2019). Quanto a raças, são vários os autores que referem a siamesa como especialmente afetada (Ettinger and Feldman 2018), no entanto, há dúvidas se esta maior incidência é real ou se a raça está sobrerepresentada (Little 2015). Há falta de consenso no que realmente diferencia a asma de outras doenças do trato respiratório inferior, para além da enorme variedade de termos existentes para nos referirmos à asma, como por exemplo, bronquite alérgica, asma brônquica, bronquite asmática crónica, síndrome da asma felina, doença das vias aéreas inferiores felina, entre tantos outros (Reiner 2011). Na generalidade da bibliografia consultada, os autores referiam-se à doença como asma felina ou apenas como asma.

A principal razão para a escolha deste tema incidiu no interesse em estudar o paralelismo existente entre esta afeição no contexto da medicina humana e da medicina veterinária. No caso da asma, isto é possível porque o gato é o único animal, para além do Homem, que desenvolve espontaneamente a doença (Reiner 2011). Foi este o fator impulsionador à utilização do gato como modelo de estudo da doença no Homem. Nesta dissertação, o objetivo é o oposto, isto é, de certa forma tornar o Homem como modelo para compreensão da doença felina nas suas várias vertentes. Para além disso, existem evidências que suportam que a doença no gato e no Homem é despoletada pelos mesmos estímulos, tais como: o aumento da incidência da doença nas pessoas a partir do final do século passado e, o aumento concomitante na população felina inserida no ambiente urbano e, ainda, dados sugestivos de que pessoas atópicas são, com frequência, tutoras de animais atópicos (Reiner 2011). Importa dizer que na medicina humana, a asma é descrita como uma doença heterogénea com diversos processos fisiopatológicos subjacentes (Hamilton and Lehman 2019 Jul 29). Por esta razão, a divisão da doença em diferentes endotipos é crucial para o

desenvolvimento de melhores tratamentos, isto é, com alvos específicos do processo envolvido (Hamilton and Lehman 2019 Jul 29). Este conceito de uma medicina cada vez mais personalizada e adaptada a cada paciente e suas características intrínsecas é cada vez mais apontado como um caminho a seguir na medicina moderna. Na asma felina, esta distinção em endotipos não existe, talvez porque faltam estudos e as informações disponíveis apontam, apenas, na direção alérgica. Nesta dissertação, toda a informação no âmbito da asma humana, diz respeito ao endotipo alérgico. O estudo realizado nesta dissertação teve como ponto de partida o objetivo de verificar se a forma de diagnóstico e terapêutica aplicada em gatos com asma felina na prática clínica vai de encontro ao que se postula atualmente quer em medicina humana, quer em medicina veterinária. Para tal, foram analisados alguns casos clínicos presentes na base de dados do Hospital Veterinário de Vila do Conde.

Com vista aumentar a sua viabilidade para utilização no quotidiano clínico, a abordagem acerca do que se sabe/faz em medicina humana incide, essencialmente, no diagnóstico e tratamento da doença.

I. Revisão Bibliográfica: Asma felina e humana

1. Fisiopatologia

A asma felina tem como base uma reação alérgica, isto é, uma reação de hipersensibilidade do tipo I (Venema and Patterson 2010), também denominada hipersensibilidade imediata (Day and Schultz 2014), mediada pela Imunoglobulina E (IgE), responsável pela elaboração de uma resposta imunitária segundos a minutos após o contato com o antígeno (Day and Schultz 2014). Por outras palavras, a asma é uma doença imunomediada respiratória (Ettinger and Feldman 2018). Consiste na reação anormal de alguns animais, ou do Homem, a antígenos que em situações normais seriam inócuos (Day and Schultz 2014) e resultariam na síntese de Imunoglobulinas A (IgA) ou G (IgG) sem que daí se desenvolvessem consequências nefastas para o organismo (Day and Schultz 2014). Estas substâncias, por serem antígenos desencadeadores de alergia, denominam-se alérgenos (Callahan et al. 2014). A produção desta resposta alérgica está dependente da interação genética com fatores ambientais (Day and Schultz 2014) e é de elevada complexidade. A descendência de animais alérgicos tem uma maior probabilidade de virem a desenvolver alergias (Callahan et al. 2014). A hipersensibilidade tipo I é também o mecanismo imunológico por de trás da dermatite atópica (Day and Schultz 2014). Acredita-se que haja uma relação entre infeções virais, ou até mesmo a exposição a determinados microrganismos comensais, e a asma (Dye and Costa 2004; Reiner 2011).

O sistema imunitário de animais alérgicos reage ao alérgeno mesmo que este esteja ausente, o que sugere a existência de alterações nas vias imuno-regulatórias (Day and Schultz 2014). Até há uns anos atrás acreditava-se que a elevada prevalência de alergias nas crianças tinha como principal causa a menor estimulação antigénica na primeira infância, quando comparada com o que acontecia no passado (Day and Schultz 2014). Nos países desenvolvidos, o ambiente onde as pessoas e os animais domésticos estão inseridos está cada vez mais próximo da esterilidade, o que, aparentemente, se pensava ser responsável pelo aumento da incidência de doenças alérgicas (Callahan et al. 2014). Para além disso, na maioria das vezes, pequenas infeções são tratadas com antibiótico, o que, na opinião destes autores, impede a construção de uma resposta T-*helper* 1 (Th1), conduzindo ao predomínio da resposta T-*helper* 2 (Th2) (Day and Schultz 2014). A tudo isto referido anteriormente, chama-se a “Hipótese da Higiene” (Day and Schultz 2014). Contudo, com os conhecimentos que as novas técnicas de biologia molecular nos trouxeram, principalmente na área da microbiologia, atualmente esta teoria já não é completamente aceite, considerando-se que o aumento da incidência de doenças alérgicas se deve à diminuição e/ou ausência de exposição a microrganismos essenciais à constituição do microbioma (Scudellari 2017) – que se sabe

ter um papel crucial no desenvolvimento adequado do sistema imunitário (Bloomfield et al. 2016). Tudo isto se deve às alterações do modo de vida do Homem e animais, mas não com a higiene pessoal ou até mesmo ambiental (Scudellari 2017).

Na primeira vez que o gato alérgico contacta com o, ou os, aeroalergénios não há sinais externos evidentes de resposta imunitária (Callahan et al. 2014), mas estes são inalados e fagocitados pelas Células Dendríticas 2 (DC2) (Reinero 2011) – a subpopulação de Células Dendríticas (DCs) é importante para que seja desencadeada uma resposta do tipo humoral ou celular (Day and Schultz 2014) – presentes na mucosa das vias aéreas e que devido às suas dendrites são bastante eficazes na captura dos antígenos (Day and Schultz 2014). As DCs, presentes em praticamente todos os tecidos atuando como células sentinela, derivam de monócitos circulantes que migram para os tecidos e, se sujeitos aos estímulos certos, tornam-se DCs (Callahan et al. 2014). Posteriormente, estas células especializadas no processamento de antígenos, quebram o alérgeno, uma proteína, em pequenos péptidos tornando-os capazes de se unirem a recetores na superfície celular (Day and Schultz 2014) para a sua posterior apresentação às células T-*helper* 0 (Th0) (Reinero 2011; Day and Schultz 2014) – as DCs são simultaneamente processadoras, quando imaturas, e apresentadoras de antígenos (APCs), quando maduras (Day and Schultz 2014) e são as únicas APCs capazes de iniciar uma resposta mediada pelas células T para novos antígenos (Callahan et al. 2014). Estes recetores fazem parte do Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) que, neste caso específico, são do tipo II uma vez que se tratam de antígenos exógenos (Day and Schultz 2014). Esta última parte é de enorme relevância, já que inúmeras células são capazes de fagocitar antígenos externos, mas nem todas são capazes de expressar os recetores de superfície que permitam a ligação dos péptidos antigénicos e a sua posterior apresentação e indução de uma resposta imunitária (Day and Schultz 2014). As DCs são as células mais eficazes no processamento de antígenos por diversas razões, nomeadamente: a atividade proteolítica limitada dos seus lisossomas que conduz a uma degradação antigénica lenta (Day and Schultz 2014). Isto é benéfico porque permite a permanência do antígeno por longos períodos de tempo (Day and Schultz 2014).

No desenrolar da fisiopatologia da asma felina e, como já referido anteriormente, as moléculas do MHC II apresentam o antígeno às células Th0 CD4+ (Reinero 2011) – estas células expressam à sua superfície as moléculas CD4, que se vão ligar aos recetores MHC II, e são mais eficazes sobre antígenos extracelulares (Callahan et al. 2014). Apenas uma Célula Dendrítica pode ativar cerca de 3000 células T (Day and Schultz 2014). As células Th0 respondem apenas a antígenos corretamente processados e apresentados, de modo a que a resposta imunitária adaptativa não se desenvolva indiscriminadamente (Day and Schultz 2014). No caso da asma, a resposta desencadeada é polarizada para as células Th2, que

quando ativas sintetizam a libertam Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5) e Interleucina-13 (IL-13) – esta produção é facilitada pelas células Th0 CD4+ (Venema and Patterson 2010). Todas estas interleucinas, mais a co-estimulação das células Th0 CD4+, desencadeiam a produção de anticorpos do tipo IgE pelos linfócitos B (Venema and Patterson 2010; Day and Schultz 2014), tendo a IL-4 um papel preponderante (Venema and Patterson 2010). De acordo com o que sabe acerca das reações de hipersensibilidade tipo I, a presença de IL-4 induz a alteração do padrão de produção desses linfócitos B de Imunoglobulina M (IgM) para IgE (Callahan et al. 2014). Isto é importante, porque alguns animais não alérgicos também respondem com a produção de imunoglobulinas, todavia, há produção de IgM e não de IgE, fundamental para desencadear todo o restante processo (Callahan et al. 2014). Num contacto seguinte do animal com o(s) alergénio(s), este liga-se à IgE – que na sua grande maioria estão ligados à região Fc (fragmento cristalizável) na superfície dos mastócitos (Venema and Patterson 2010; Day and Schultz 2014) – e desencadeia a desgranulação dos mesmos (Venema and Patterson 2010), que constitui o evento central da reação de hipersensibilidade tipo I (Day and Schultz 2014). Há muito que se sabe do papel fundamental destas células nas doenças alérgicas, nomeadamente no que toca ao desencadear da inflamação (Day and Schultz 2014). Os mastócitos, presentes principalmente junto às superfícies corporais, sofrem desgranulação e há libertação de substâncias como a histamina, leucotrienos e quimiocinas – moléculas pró-inflamatórias (Day and Schultz 2014) – que aumentam a permeabilidade vascular e contração do músculo liso (Day and Schultz 2014) associada a broncoespasmo e edema (Callahan et al. 2014). Uma vez que a desgranulação ocorre segundos após a ligação do alergénio à IgE, o quadro de inflamação aguda que se desenvolve é repentino e extenso (Day and Schultz 2014). Após a sua desgranulação, os mastócitos continuam a produzir mediadores pró-inflamatórios como por exemplo as prostaglandinas e a IL-5 (Callahan et al. 2014) – estudos em ratos demonstraram o papel crucial da IL-5 no recrutamento dos eosinófilos, na patogénese da hiper-reatividade das vias aéreas e dano pulmonar (Dye and Costa 2004). A Figura 1 e a Tabela 1 demonstram com maior clareza as substâncias libertadas pelos mastócitos e os seus efeitos, respetivamente. As quimiocinas libertadas – grupo de citocinas que ativa diretamente o movimento de células imunitárias (Callahan et al. 2014) – recrutam eosinófilos para as vias aéreas (Venema and Patterson 2010). As proteínas catiónicas, a peroxidase e proteína básica maior – neurotoxinas produzidas e libertadas pelos eosinófilos – são os principais responsáveis pela patologia tecidual (Dye and Costa 2004). Os eosinófilos são apontados como as células de destruição primária na asma (Venema and Patterson 2010; Day and Schultz 2014). Os mastócitos e os eosinófilos interagem extensamente, como por exemplo, a estimulação pela libertação da proteína básica maior para a libertação de histamina pelos mastócitos ou a produção de IL-13 e Fator Estimulador

de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF) pelos mastócitos que promovem o crescimento, sobrevivência e desgranulação dos eosinófilos (Day and Schultz 2014).

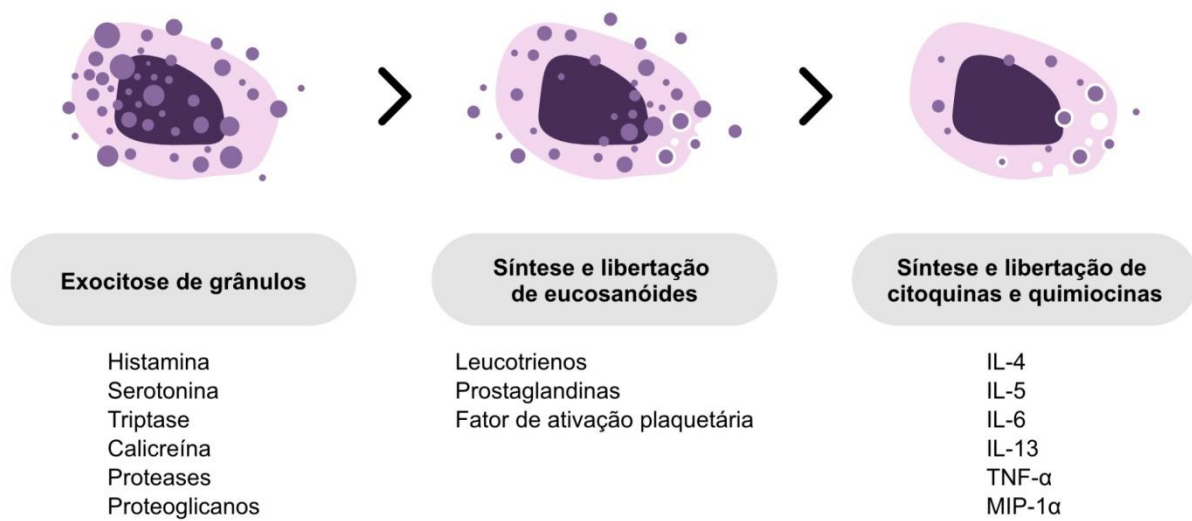


Figura 1. Mediadores solúveis libertados pelos mastócitos desgranulados e as suas categorias: moléculas libertadas por exocitose em segundos, eucosanóides (lípidos) sintetizados em minutos e, por fim, as proteínas sintetizadas ao longo de várias horas. Adaptado de Tizard 2013.

Classe de Produto	Exemplos	Efeitos Biológicos
Enzimas	Triptase, Quimase, Catepsina G, Carboxipeptidase	Remodelação da matriz do tecido conjuntivo
Mediadores Tóxicos	Histamina, Heparina	Tóxico para parasitas; Aumento da permeabilidade vascular; Contração do músculo liso
Citoquinas	IL-4, IL-13	Estimula e amplifica a resposta do tipo Th2
	IL-3, IL-5, GM-CSF	Promove a produção e ativação dos eosinófilos
	TNF- α	Promove a inflamação; Estimula a produção de citocinas pelas mais variadas células; Ativa o endotélio
Quimiocinas	MIP-1 α	Tóxico para parasitas; Aumento da permeabilidade vascular; Contração do músculo liso
Mediadores Lipídicos	Leucotrienos, Prostaglandinas	Promove contração do músculo liso; Aumento da permeabilidade vascular; Estimulação da secreção de muco
	Fator de activação plaquetária	Quimiotaxia de leucócitos; Ativação de neutrófilos, eosinófilos e plaquetas

Tabela 1. Efeitos biológicos dos diferentes produtos libertados pelos mastócitos desgranulados. Adaptado de Callaham and Yates 2014.

Os conhecimentos obtidos na medicina humana, podem ajudar a completar este quadro complexo e, estudos recentes sugerem que também os eosinófilos secretam as interleucinas anteriormente referidas, isto é, a IL-4, IL-5 e IL-13, que juntamente com a indolamina deoxigenase inibe a resposta Th1 local, assegurando a manutenção de um ambiente Th2 em locais de acumulação destas células (Day and Schultz 2014). Há ainda indícios de que os eosinófilos possam funcionar como APCs através da expressão de recetores MHC II na sua superfície e, ainda, que têm um papel importante na gestão do equilíbrio Th1/Th2 através da produção de interleucina-10 (IL-10) – citocina imunossupressora uma vez que inibe a atividade de muitas outras citocinas (Day and Schultz 2014).

2. Apresentação Clínica

Os sinais clínicos que os gatos asmáticos apresentam são os mesmos de qualquer outra doença das vias aéreas inferiores e, por conseguinte, não são patognomônicos da asma, tornando impossível o seu diagnóstico com base apenas na história clínica e exame físico do animal (Little 2015). As principais afeções das vias aéreas inferiores dos felinos são a asma e a bronquite crônica (Reinero 2011) e clinicamente é extremamente difícil distingui-las (Little 2015). Na generalidade, a bronquite crônica resulta de uma agressão das vias aéreas – infecção ou exposição a substâncias irritantes – que tem como consequência a ocorrência de um dano irreversível nas mesmas (Trzil and Reinero 2014). Na bronquite crônica, o *stress* respiratório surge devido à ocorrência de infiltrados celulares e outras alterações estruturais (Trzil and Reinero 2014).

É importante iniciar esta revisão acerca dos sinais clínicos nos gatos asmáticos, salientando que o animal pode se encontrar dentro de duas categorias: primeiro, o animal pode surgir na consulta numa crise asmática, isto é, numa fase aguda e, em segundo lugar, numa fase crônica, ou seja, com história de tosse e/ou esforço respiratório crônico (Trzil and Reinero 2014) – história clínica de tosse de mais do que uma vez por semana requer um exame clínico minucioso (Little 2015). Quando o gato chega à consulta numa crise asmática, os sinais normalmente são a dispneia e consequente respiração de boca aberta, a taquipneia e cianose (Tilley and Smith Jr. 2016) – se a situação é de tal modo grave que conduz à hipóxia grave (Dye and Costa 2004). O gato pode adotar a posição ortopneica, típica de animais em *stress* respiratório, causado pela agudização da inflamação e hiper-reatividade brônquica e a sua consequente constrição (Dye and Costa 2004). Podem ainda apresentar letargia e depressão (Dye and Costa 2004). Nestes casos, é importante ressaltar, de que antes da realização de quaisquer exames complementares de diagnóstico, ou até mesmo do exame físico completo para avaliação do estado geral do animal, este deve ser estabilizado (Ettinger and Feldman 2018) – manejo de emergência respiratório abordado no capítulo referente ao tratamento. Na asma, a tosse é desencadeada pela estimulação de recetores irritativos nas vias aéreas pela presença de muco em excesso, mediadores pró-inflamatórios e pela própria broncoconstrição (Dye and Costa 2004).

No caso de o exame físico completo poder ser realizado, é importante que este seja feito de forma detalhada (Ettinger and Feldman 2018) e os achados mais comuns são os sibilos à auscultação pulmonar – devido ao estreitamento do lúmen das vias aéreas em consequência da broncoconstrição, da inflamação e acumulação de muco e exsudado nas vias aéreas (Dye and Costa 2004). Todavia, também podem ser audíveis estertores e sons pulmonares ásperos – como as vias aéreas inferiores têm o seu calibre diminuído, os estertores são ouvidos na

expiração (Dye and Costa 2004). À percussão torácica pode haver um aumento do som timpânico, principalmente na região mais caudal – a obstrução das vias aéreas pode conduzir à acumulação de ar nessa região (Nelson and Couto 2015; Ettinger and Feldman 2014), que pode fazer com que o animal tenha peito em forma de barril (Johnson 2014) – e a auscultação desta região pode revelar-se silenciosa (Johnson 2014). Na maioria dos casos, não há sintomatologia sistémica associada e, se presente, deve-se a patologias concomitantes que devem ser investigadas (Nelson and Couto 2014). Contudo, a totalidade do exame físico pode ser normal (Johnson 2014). Importa também dizer, que há animais que não têm qualquer tipo de sintomatologia, mas continua a haver progressão das alterações patológicas (Trzil and Reiner 2014) – como vai ser abordado posteriormente. Para despistarmos estes casos, a palpação da traqueia pode ser útil (Trzil and Reiner 2014), já que alguns gatos, mesmo que aparentemente assintomáticos, tosse quando a palpamos delicadamente, o que revela um aumento da sensibilidade da traqueia (Dye and Costa 2004; Johnson 2014). É importante ter em consideração qual as características dos movimentos respiratórios de um gato asmático. O *stress* respiratório está associado a dois padrões respiratórios: o restritivo e o obstrutivo (Dye and Costa 2004). No caso da asma, este padrão é obstrutivo porque há uma diminuição do diâmetro luminal das vias aéreas inferiores (Dye and Costa 2004; Johnson 2014). Há um aumento do tempo de expiração (Johnson 2014) e diminuição concomitante da fase inspiratória (Ettinger and Feldman 2018), resultando em respirações mais lentas e profundas (Dye and Costa 2004). Porém, isto pode não ser facilmente identificável dada a elevada frequência respiratória na generalidade dos casos (Little 2015).

Relativamente à abordagem ao tutor, tem como objetivo determinar quais os sinais clínicos que o animal apresenta em casa. Sinais como a tosse, *gagging* (engasgo) (Ettinger and Feldman 2018), – estes sinais clínicos são muitas vezes menosprezados pelos tutores, uma vez que podem ser confundidos com a expulsão de bolas de pelo (Nelson and Couto 2014; Little 2015) – sons respiratórios audíveis ou até mesmo assobios e intolerância/relutância à prática de exercício (Johnson 2014), podem ser algumas das informações obtidas na anamnese. A tosse é normalmente descrita como seca e paroxística com marcado esforço abdominal – a frequência com o que animal tosse não reflete o grau de inflamação das vias aéreas (Johnson 2014). Cerca de 10% a 15% dos tutores associa os episódios de tosse a algo semelhante a vômito (Trzil and Reiner 2014). Estes sinais são normalmente crónicos e de carácter intermitente (Venema and Patterson 2010) com progressão lenta (Dye and Costa 2004).

Os sinais clínicos de um gato asmático, como já abordado anteriormente no âmbito da fisiopatologia, resultam da libertação de mediadores pró-inflamatórios pelos mastócitos e eosinófilos (Day and Schultz 2014), libertação esta que induz alterações histológicas tais

como a hiperplasia celular epitelial e descamação, inflamação da parede das vias aéreas, hipertrofia das células de goblet e das glândulas da submucosa, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso (Dye and Costa 2004; Reinero et al. 2009). No Homem, para além das alterações já mencionadas verifica-se também o espessamento da lâmina própria do epitélio (Reinero et al. 2009). As principais características da asma felina, resultante de alterações supracitadas, são a broncoconstrição, o aumento da produção de muco – e diminuição da sua remoção – acumulação de exsudado inflamatório no lúmen – predominantemente eosinofílico (Nelson and Couto 2014). Há que salientar que muitas destas lesões têm carácter reversível, no entanto, a exposição continuada ao alergénio desencadeador da reação alérgica induz a manutenção de um estado inflamatório crónico que conduz, invariavelmente, a lesões irreversíveis como a fibrose e o enfisema das vias aéreas (Dye and Costa 2004). Isto vai de encontro ao que já se sabia em medicina humana – e mais tarde em medicina veterinária – de que, apesar da ausência de sintomas, os pacientes mantêm uma inflamação subclínica (Cocayne et al. 2011). Foram estes dados que impulsionaram o estudo e aplicação de novas metodologias terapêuticas como a terapêutica proactiva – abordada em mais detalhe no capítulo referente ao tratamento.

3. Sensibilização alérgica

A identificação do(s) alergénio(s) envolvido(s) na doença asmática é fundamental para a realização, numa fase posterior, de imunoterapia alergénio-específica (*allergen-specific immunotherapy* – ASIT) – abordada em maior pormenor no capítulo do tratamento – e ainda, apesar de difícil, proceder à evicção do(s) mesmo(s) (Reinero 2011; Trzil and Reinero 2014).

A realização de testes intradérmicos e medição sérica de IgE alergénio-específicas, são as formas atualmente existentes para identificar os alergénios envolvidos na doença alérgica. A interpretação dos testes intradérmicos nos gatos é difícil (Scott et al. 2001) e, para além disso, a existência de uma reação positiva não é sinónimo de que haja sensibilização a esse alergénio, podendo indicar apenas que já houve contato com o mesmo (Rishniw 2017). Por estas razões, no gato as provas sorológicas são mais utilizadas por terem uma maior especificidade e, por isso, mais adequados para a seleção dos alergénios a usar na ASIT (Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M. Spinka, et al. 2009).

Os alergénios são o principal estímulo para a asma e os mais importantes quer na asma humana quer na asma felina, são o alergénio da relva do tipo bermuda (*bermuda grass allergen* – BGA) e os ácaros domésticos (*house dust mite* – HDM) (Reinero 2011) – é o alergénio mais comumente envolvido na doença alérgica humana (Demoly et al. 2017). No Homem, os esporos fúngicos estão também identificados como um dos principais alergénios envolvidos (Muhrrer 2018). Há ainda evidências de que alergénios presentes no pólen, em

arbustos, árvores, ervas daninhas ou até mesmo em insetos, como a barata, podem ter um papel na sensibilização alérgica (Delgado et al. 2010). Quanto ao envolvimento do pelo de gato na doença asmática humana, as opiniões são controversas, havendo quem defenda que a exposição numa fase precoce da vida poderá ter um efeito protetor, enquanto numa fase mais tardia, poderá vir a ser responsável pelo desenvolvimento da doença (Reinero et al. 2009). A sazonalidade da ocorrência dos sinais pode ajudar a chegar a uma melhor identificação da etiologia (Ettinger and Feldman 2018).

São várias as características que uma proteína deve ter para que tenha capacidade antigénica, tais como: ter baixo peso molecular, estar presente em pequena quantidade, ter elevada solubilidade e especificidade e, por fim, os péptidos que a constituem serem capazes de se unir ao MHC II (Reinero et al. 2009).

Para além dos alergénios, no Homem existem vários fatores coadjuvantes que contribuem para a evolução da doença (Dye and Costa 2004), designadamente: fármacos, *stress*, exercício, poluentes ambientais e fatores ocupacionais (Dye and Costa 2004; Reinero 2011) e, no gato sabe-se pelo menos da importância do brometo de potássio, do ozono e do pó da areia da liteira (Reinero 2011; Ettinger and Feldman 2018). O fumo do cigarro e da lareira, ambientadores ou outros aerossóis irritantes (Dye and Costa 2004) e refluxo gastroesofágico (Johnson 2014) são também fatores exacerbantes da doença. No gato, ainda não foram realizados estudos para avaliar o efeito do *stress* emocional no desenvolvimento da asma (Reinero 2011). Sabe-se ainda que infeções virais e bacterianas também podem agudizar a doença asmática (Dye and Costa 2004). Crê-se que muitos destes fatores sejam comuns ao Homem e aos gatos domésticos, uma vez que há partilha do mesmo ambiente doméstico e, o aumento concomitante da incidência da asma alérgica no Homem e nos gatos apoia esta teoria (Dye and Costa 2004).

4. Diagnóstico

4.1. Medicina Veterinária

4.1.1. Métodos de diagnóstico clássicos

O diagnóstico da asma felina é frequentemente de exclusão. A asma é uma doença séria e potencialmente fatal, que requer uma avaliação pensada, um diagnóstico firme e uma gestão cuidada. Não há testes de diagnóstico específicos e, comumente, apesar da avaliação completa, o diagnóstico permanece inconclusivo (Ettinger and Feldman 2018).

A história pregressa, sinais clínicos, estabilidade cardiopulmonar e achados do exame físico são os fatores que determinam qual a abordagem diagnóstica a seguir num animal com

doença respiratória (Ettinger and Feldman 2018). Antes de realizarmos determinados exames complementares de diagnóstico, é necessário ponderar acerca do benefício real para o gato, isto é, averiguar se a sua realização acarreta diferenças significativas no tratamento e prognóstico do animal (Rishniw 2017). Classicamente, a tentativa de alcançar um diagnóstico inicia-se com a realização de radiografias (Little 2015). Infelizmente, grande parte das alterações encontradas não são específicas da asma felina, e por isso, não são suficientes para obter um diagnóstico definitivo (Johnson 2014) e, para além disso, são frequentes os falsos-positivos ou falsos-negativos (Ettinger and Feldman 2018). Contudo, um tórax que não apresente alterações radiográficas compatíveis com um quadro de asma felina pode existir em animais asmáticos ou com outra patologia das vias aéreas inferiores e, por isso, a asma não pode ser descartada (Johnson 2014) – cerca de 23% de gatos asmáticos apresentam o tórax sem alterações radiográficas (Reinero 2011). Como tal, o diagnóstico não pode ser baseado apenas nas alterações radiográficas (Dye and Costa 2004). Quando existem, as alterações mais comumente detetadas são um padrão bronco-intersticial (Nelson and Couto 2014; Ettinger and Feldman 2018). É possível observar também, mas em menor frequência, atelectasia do lobo pulmonar médio (Dye and Costa 2004; Ettinger and Feldman 2018). Isto acontece devido à broncoconstrição espontânea característica da asma felina (Trzil and Reinero 2014) e à excessiva acumulação de muco associada (Little 2015). Isto pode também provocar aprisionamento de ar e, conseqüentemente, hiperinsuflação pulmonar (Johnson 2014; Nelson and Couto 2014). Na radiografia, estas alterações tornam o pulmão mais radioluciente (Ettinger and Feldman 2018). Por estas razões, há um desvio caudal do diafragma (Johnson 2014; Trzil and Reinero 2014) e também do mediastino para o lado direito (Ettinger and Feldman 2018). A administração de broncodilatadores é benéfica na asma felina – abordado em maior pormenor no capítulo do tratamento – e, por isso, deve haver melhoria desta alteração radiográfica após a administração destes fármacos (Ettinger and Feldman 2018). Este último ponto é de extrema importância para a obtenção de um diagnóstico definitivo, uma vez que as alterações observadas são inespecíficas, contudo, a existência de hiperinsuflação transitória é altamente sugestiva de asma (Reinero 2011). Não raramente, gatos com asma, apresentam à radiografia mineralização da parede brônquica (Ettinger and Feldman 2018). Por fim, importa dizer que as alterações detetadas na radiografia torácica podem não refletir a gravidade da doença (Dye and Costa 2004; Johnson 2014).

Como já referido, as alterações radiográficas observadas não são o suficiente para obtermos um diagnóstico definitivo, pelo que são necessários outros exames, como por exemplo, o lavado broncoalveolar (LBA) e respetiva citologia (Ettinger and Feldman 2018). Um gato asmático deverá ter um LBA cujas células inflamatórias predominantes sejam os eosinófilos (Little 2015) – numa percentagem mínima de 17% (Trzil and Reinero 2014), e a

magnitude da eosinofilia reflete a gravidade da doença (Dye and Costa 2004). Apesar da inflamação eosinofílica ser um achado característico da asma (Declue et al. 2009), as doenças parasitárias – neste caso, aquelas cujo, pelo menos parte do ciclo de vida, tem envolvimento do aparelho cardiopulmonar – também provocam eosinofilia, e os parasitas envolvidos são *Aelurostrongylus abstrusus*, *Dirofilaria immitis*, *Paragonimus kellicotti* (trematode endêmico na América do Norte, cujo parasita adulto está no parênquima pulmonar) e *Toxocara cati* (Johnson 2014), também podem ser a causa de inflamação eosinofílica das vias aéreas o que, uma vez mais, dificulta o diagnóstico (Trzil and Reinero 2014) e, reforça a mensagem de que a chegada ao diagnóstico é alcançada com interpretação conjunta dos resultados dos exames complementares, sinais clínicos e história pregressa do animal (Reinero 2011). Já nos animais com bronquite crônica, os neutrófilos não degenerados são o tipo de célula predominante (Trzil and Reinero 2014). A apresentação clínica pode também ter como causa uma infecção – em especial pela bactéria anaeróbia *Mycoplasma spp.*, que é uma causa predominante de doença respiratória felina (Johnson 2014) – e, para que esta hipótese seja descartada, a realização de uma cultura microbiológica do LBA, ou uma reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction* – PCR), e, se possível, um teste de sensibilidade a antimicrobianos (TSA) de modo a fazer uma antibioterapia dirigida, é aconselhável (Tilley and Smith Jr. 2016).

A broncoscopia é um dos exames mais comumente realizados quando o assunto são doenças pulmonares ou das vias aéreas (Ettinger and Feldman 2018), sendo que as principais lesões observadas, na generalidade das doenças das vias aéreas inferiores, são: acumulação de muco, hiperemia da mucosa, irregularidade no epitélio e, finalmente, colapso e estenose das vias aéreas (Trzil and Reinero 2014).

Na medicina humana, a Tomografia Axial Computorizada (TAC) é amplamente utilizada, contudo, na medicina veterinária a contenção de custos muitas vezes exigida diminui a frequência com que é realizada (Little 2015). Das alterações que eventualmente possam ser detetadas, destacam-se o aumento da espessura da parede brônquica, a bronquiectasia e ainda um padrão brônquico irregular e, que uma vez mais, não são específicas da asma felina (Trzil and Reinero 2014), e a acumulação de muco no interior do lúmen brônquico também é evidente (Ettinger and Feldman 2018).

Nos gatos é incomum a tosse ter como causa doença cardíaca, todavia, apesar disso, a realização de uma ecocardiografia para descartar doenças como a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é aconselhada (Little 2015). O NT-proBNP consiste no fragmento terminal do péptido natriurético tipo B (uma hormona), cujos níveis estão diretamente relacionados

com o grau de insuficiência cardíaca, pelo que a sua quantificação é útil para descartar causas cardíacas (Ettinger and Feldman 2018).

Relativamente aos parâmetros sanguíneos, a eosinofilia das vias aéreas pode ser acompanhada por eosinofilia periférica (Johnson 2014), estando a sua magnitude relacionada com a gravidade da doença (Dye and Costa 2004). No entanto, uma vez mais, esta alteração não é patognomónica da asma felina (Ettinger and Feldman 2018), e as doenças parasitárias – com envolvimento pulmonar ou não – podem também induzir esta alteração (Dye and Costa 2004). A deteção de hiperglobulinémia pode estar presente e é, na opinião de alguns autores, sugestiva de estimulação imunitária crónica (Dye and Costa 2004). A hipoxia crónica decorrente do *stress* respiratório pode, num número diminuto de casos, ser responsável por um aumento compensatório do hematócrito (Dye and Costa 2004). O hemograma é ainda útil para descartar doenças como a pneumonia infecciosa (Ettinger and Feldman 2018). A manipulação do animal e o seu estado clínico podem, possivelmente, conduzir à existência de um leucograma de *stress* (Dye and Costa 2004).

Para descartarmos causas parasitárias, devem ser realizados testes sorológicos, nomeadamente ensaio de imunoabsorção enzimática (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA) – preferencialmente para deteção de anticorpos, já que nos gatos a deteção de antígeno está frequentemente associado a falsos-negativos (Meireles et al. 2014) – para deteção de *D. immitis* (Nelson and Couto 2014) e, para eliminarmos da lista de diagnósticos diferenciais as outras causas parasitárias, devemos proceder a exames coprológicos, nomeadamente a flutuação fecal (Nelson and Couto 2014) e o método de Baermann (Dye and Costa 2004).

A realização de uma biópsia é possível, embora um pouco utópica, e os achados patológicos que podem ser visualizados são: a hiperplasia das células de goblet – o que coaduna com o excesso de produção de muco –, hipertrofia do músculo liso, erosão do epitélio e infiltrado inflamatório (Tilley and Smith Jr. 2016).

Para além dos já referidos anteriormente, destacam-se os seguintes diagnósticos diferenciais: contusão ou neoplasia pulmonar (Ettinger and Feldman 2018) ou traqueal/laríngea (Little 2015), fibrose pulmonar idiopática (Nelson and Couto 2014) derrame pleural (Little 2015) ou ainda Peritonite Infecciosa Felina (PIF) (Nelson and Couto 2014).

Por último, importa referir que dada a possibilidade de o gato vir a ser sujeito a tratamento com glucocorticoides sistémicos, é importante realizar análises como a glicémia – para verificar a existência de uma possível insulino-resistência (Little 2015).

4.1.2. Novos métodos de diagnóstico

Os métodos de diagnóstico correntes são imprecisos, pouco sensíveis e frustrantes devido à sobreposição existente entre os sintomas da asma e de outras doenças respiratórias. Consequentemente, há uma clara necessidade de desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico precisos e objetivos, que permita um diagnóstico precoce da asma e, para além disso, permitir uma melhor monitorização da mesma (Fulcher et al. 2016).

Os biomarcadores são substâncias produzidas endogenamente que têm a possibilidade de virem a ser utilizadas no diagnóstico e, porventura, no prognóstico de doenças (Fulcher et al. 2016). No caso da asma e da bronquite crónica, foi averiguada a utilidade da IL-4, do Interferão gama (IFN- γ), do TNF- α e dos metabolitos do monóxido de azoto – é importante na mediação da imunidade do hospedeiro, porém, se em excesso, contribui para a perpetuação da inflamação das vias aéreas em doenças como a asma e a bronquite crónica (Nafe et al. 2010) e, há indícios de que esta molécula tem uma função importante na modulação do limiar de resposta das vias aéreas (Dye and Costa 2004) – no LBA, na distinção destas duas doenças. A hipótese a partir da qual o estudo de Nafe et al. (2016) partiu foi de que gatos asmáticos teriam níveis de IL-4 e de IL-4:IFN- γ aumentados relativamente àqueles com bronquite crónica. Para além de gatos com asma e bronquite crónica, foram avaliados animais com inflamação supurativa não séptica das vias aéreas e, neste caso, previa-se que houvesse um aumento de TNF- α e de metabolitos de monóxido de azoto. No entanto, nenhum destes biomarcadores se revelou útil neste propósito e, diversas são as razões para que tal tenha acontecido, nomeadamente: a diluição decorrente da recolha do LBA; a seleção de biomarcadores a avaliar estar limitada à disponibilidade de reagentes disponíveis; o tamanho reduzido da amostra; o estado crónico dos animais avaliados e, ainda, os animais presentes no estudo terem sido previamente sujeitas a tratamento com glucocorticoides que, como já é sabido, têm a capacidade de inibir a produção de diversos mediadores inflamatórios, incluindo os avaliados nestes estudo. Por estas razões, este estudo não invalida a necessidade de uma maior investigação relativamente à utilidade de biomarcadores no diagnóstico da asma felina.

Muitos dos métodos de diagnóstico atualmente disponíveis são pouco precisos e/ou invasivo – como é o caso do LBA referido no estudo anterior – e, por essa razão, há necessidade da descoberta de novos métodos precisos e minimamente invasivos de diagnosticar e monitorizar este tipo de doenças (Fulcher et al. 2016). Por estas razões, foi avaliada por Fulcher et al. (2016) a utilidade dos diferentes metabolitos detetados no condensado do ar expirado (*exhaled breath condensate* – EBC), com recurso a análise

estatística multivariável, no diagnóstico da asma felina – algo semelhante já tinha sido realizado em medicina humana (Fulcher et al. 2016). A colheita do EBC é realizada com o animal acordado numa câmara acrílica, cujo ar derivado da sua respiração passa através de um banho de água gelada, promovendo a sua condensação (Venema and Patterson 2010). Os gatos foram avaliados na primeira fase do estudo e numa fase posterior, cerca de 6 semanas após o início do processo de indução de asma com recurso ao BGA. Dos diferentes metabolitos encontrados no EBC, a acetona (aumento) – que deriva da peroxidação do isopropanolol –, o ftalato (diminuição) – derivado do ácido ftálico – e um metabolito não identificado, mas com um grupo hidroxifenil (aumento), foram os que se revelarem melhores na deteção de animais asmáticos. O aumento de acetona detetado, pode ser devido à produção local pela microbiota pulmonar ou advir da corrente sanguínea (Fulcher et al. 2016). Todavia, neste último caso, implica a obtenção de glucose com recurso à β -oxidação, tendo como consequência, um balanço energético negativo, que não foi detetado nos gatos em estudo. Em medicina humana foram detetados resultados semelhantes, havendo correlação entre o aumento dos níveis de acetona e a gravidade da doença, incluindo diminuição no volume expiratório máximo (FEV) (Fulcher et al. 2016) – medido com recurso a um espirómetro. Associado a este decréscimo de FEV, foi detetada uma diminuição dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade e de lipoproteínas de muito baixa densidade, sugerindo alterações do metabolismo lipídico que, na opinião de alguns investigadores, se deve ao aumento da peroxidação lipídica em consequência da maior expiração de componentes orgânicos voláteis (Fulcher et al. 2016). Outro possível biomarcador da doença asmática no EBC é o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), cujo aumento em animais asmáticos está correlacionado positivamente com o nível de eosinofilia no LBA (Venema and Patterson 2010).

As provas de função pulmonar (PFP) têm vindo a impor-se cada vez mais como ferramentas úteis no diagnóstico e monitorização da resposta à terapêutica em doenças do sistema respiratório (Trzil and Reiner 2014). Para que os clínicos tenham capacidade de interpretar corretamente estas provas, é imprescindível que haja um conhecimento, pelo menos generalizado, acerca da fisiologia respiratória (Dye and Costa 2004). A evolução da doença respiratória implica que o sistema respiratório se vá tornando progressivamente menos eficiente na sua função, isto é, nas trocas gasosas (Dye and Costa 2004). Frequentemente esta depleção funcional não é detetável a olho nu, sendo que muitas vezes isso só acontece numa fase mais avançada da doença, sendo as PFP uma ferramenta útil numa possível deteção mais precoce destas alterações (Dye and Costa 2004). A avaliação pulmonar direta é considerada o “*gold-standard*” para medir a resistência das vias aéreas (Trzil and Reiner 2014).

Dentro das PFP, destacam-se o ciclo de fluxo-volume de respiração tidal (*tidal breathing flow-volume loops* – TBFVL) – apresentado na figura 2 –, a pletismografia barométrica de corpo inteiro (*barometric whole body plethysmography* – BWBP) (Reinero 2011) e a espirometria (Trzil and Reinero 2014). Este último, é considerado o melhor método para a medição dos volumes pulmonares dinâmicos – o FEV e capacidade vital forçada (FCV) – (Dye and Costa 2004) no entanto, a sua realização – que implica a colocação de uma máscara perfeitamente coaptada ao focinho do animal – exige cooperação por parte deste, o que é altamente improvável de acontecer, tornando-se por isso pouco viável em medicina veterinária (Trzil and Reinero 2014). Para além disso, exige uma expiração forçada que é impossível obter voluntariamente nos pacientes veterinários (Trzil and Reinero 2014). No entanto, existem formas de eventualmente mimetizar a expiração forçada, que é útil não só na espirometria como em outras PFP, tornando-as mais sensíveis (Dye and Costa 2004).

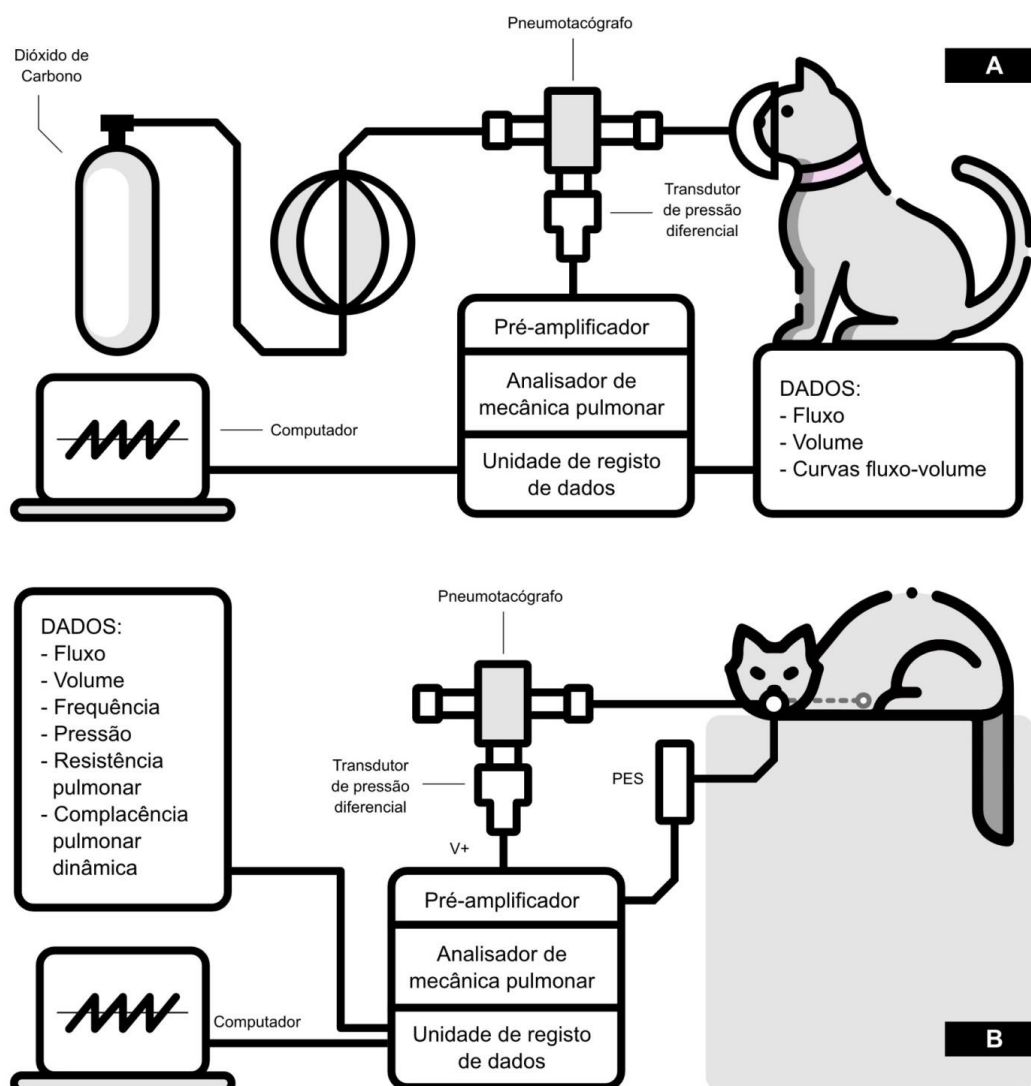


Figura 2 Equipamento necessário para obter o TBFVL em animais vigília (A) e em animais anestesiados (B). Adaptado de Janice A. Dye 2004.

4.2. Medicina Humana

4.2.1. Métodos de diagnóstico clássicos

Em medicina humana, a metodologia de diagnóstico é mais dirigida ao sistema respiratória, tendo como pilar a avaliação da função pulmonar, através de PFP como a espirometria (Manique et al. 2014). É importante referir que, em pacientes assintomáticos com história sugestiva de asma mas com valores de espirometria normais, a asma continua a ser um dos possíveis diagnósticos e, por isso, é necessário continuar a investigar (Cheung Wong and Farne 2020). O teste da broncoprovocação é um dos exames a realizar nestes casos, avaliando a hiper-reatividade das vias aéreas, que auxilia a diferenciação da asma de outras doenças cuja broncoconstrição não é reversível (Cheung Wong and Farne 2020). Outra teste que é possível realizar e que permite proceder a uma rápida avaliação, consiste no teste da reversibilidade com o broncodilatador, que, como o próprio nome o indica averigua se a obstrução existente é permanente ou não (George M. 2016). No entanto, nestes casos, a sua realização é mais vantajosa em pacientes cujos valores de espirometria estão no limite (Cheung Wong and Farne 2020). Importa dizer, que apesar de em teoria, um doente asmático responder positivamente a este teste, no caso de crise aguda a resposta pode estar diminuída ou ausente (Cheung Wong and Farne 2020). A radiografia torácica é um exame com pouca utilidade na asma humana, uma vez que a maioria dos doentes asmáticos não têm qualquer alteração radiográfica, servindo essencialmente para descartar outros possíveis diagnósticos (Manique et al. 2014).

Para além da obstrução ao fluxo aéreo e da hiper-reatividade das vias aéreas, a inflamação eosinofílica crónica das vias aéreas é também um achado característico desta doença no Homem (Muhrrer 2018). Para avaliar a presença da mesma, podem quantificar-se os eosinófilos na expectoração – que nem sempre é fácil realizar – ou, de forma mais invasiva, como no gato, no LBA (Muhrrer 2018). Assim como na medicina veterinária, a eosinofilia das vias aéreas pode ser averiguada com recurso ao hemograma, nomeadamente, no que toca à concentração de eosinófilos séricos (Muhrrer 2018).

Os testes intradérmicos e a quantificação de IgE alérgénio-específicas também são realizados em medicina humana, e, quando se obtém reações positivas e/ou aumento dos níveis destes anticorpos, respetivamente, associada a história compatível com a doença, é altamente sugestivo de asma (Muhrrer 2018).

4.2.2. Novos métodos de diagnóstico

Já aqui foi referido, que até há bem pouco tempo, a avaliação da presença de inflamação eosinofílica era feita através da quantificação dos eosinófilos na expectoração ou

LBA (Muhrrer 2018). Hoje em dia estão disponíveis biomarcadores para a eosinofilia das vias aéreas, como por exemplo, a concentração de monóxido de azoto fracionado no ar expirado (Cheung Wong and Farne 2020).

Outro possível biomarcador da asma no Homem é o sulfeto de hidrogénio (H₂S) que, em doentes asmáticos, tem os seus níveis pulmonares diminuídos – em associação com o decréscimo dos níveis séricos – e, por essa razão, aparentemente, poderá ser um potencial marcador precoce da doença (Zhang et al. 2019). Contudo, os métodos existentes até agora para a sua deteção são de difícil realização e, não raras vezes, conduzem à obtenção de resultados enganadores (Zhang et al. 2019). Por estes motivos, foi estudado a possibilidade de quantificar os níveis de H₂S sanguíneos com recurso a técnicas de fluorescência, que prometem, à primeira vista, serem não invasivos, de fácil realização, de elevada sensibilidade e seletividade, para além de poderem vir a permitir a sua monitorização em tempo real, isto é, a sua utilização in vivo (Zhang et al. 2019). Os resultados deste estudo confirmaram o que era expectável previamente à sua realização, ou seja, confirmaram que estas técnicas possibilitam a obtenção de melhores resultados do que as técnicas realizadas até então e, para além disso, demonstraram ter elevada biocompatibilidade e baixa citotoxicidade.

5. Tratamento

5.1. Medicina Veterinária

5.1.1. Abordagem terapêutica de emergência

Um gato com crise asmática deve ser cuidadosamente manipulado e imediatamente estabilizado antes da realização de exames complementares, ou até mesmo da sua manipulação para a realização do exame físico completo, já que há o risco de este acabar por morrer (Ettinger and Feldman 2018). Logo, quando falamos de asma felina, faz todo o sentido abordar a forma como esta estabilização deve ser feita. Um animal em *stress* respiratório deve ser suplementado com oxigénio (O₂) (Johnson 2014) com recurso aos mais diversificados aparelhos – jaula de O₂, máscara facial ou nasal, *flow-by*, entubação, ou ventilação assistida (Dye and Costa 2004) – e tem como objetivo aumentar a quantidade de O₂ inspirado pelo gato (Dye and Costa 2004). A jaula de O₂ é considerado o melhor método porque tem como vantagem fornecer um nível de O₂ constante, para além de ser o menos stressante possível (Johnson 2014). A colocação da máscara facial está associada a um acréscimo de *stress* por parte do animal, o que acaba por torná-la ineficiente (Ettinger and Feldman 2018).

No manejo médico destes animais, a colocação de um cateter endovenoso é crucial, porque permite a administração de fármacos de uma forma tranquila e, para além disso, permite a tranquilização do gato (Ettinger and Feldman 2018). Uma leve tranquilização pode

ser necessária em casos muito graves, por exemplo, com recurso a butorfanol (0.1 a 0.5 mg/Kg intramuscular (IM), intravenoso (IV) ou subcutâneo (SC) (Ramsey 2017), mas requer um cuidado extremo (Ettinger and Feldman 2018). Nos cães, o butorfanol está descrito como tendo também ação antitússica quando utilizado na dose 0,05 a 0,1 mg/Kg SC a cada 6 horas ou duas vezes por dia (BID) (Fallis 2013).

O uso de broncodilatadores, como é o caso da terbutalina – um β_2 -agonista adrenérgico seletivo de curta duração – na dose 0.01 mg/Kg IM ou SC pode ser útil em animais num estado asmático agudo (Dye and Costa 2004). Este fármaco tem poucos efeitos a nível cardíaco e tem uma ação rápida sobre o músculo liso em contração (Johnson 2014) – é considerado o mais potente e melhor porque atua no músculo liso e não na causa da contração deste (Ettinger and Feldman 2018). Após a sua administração, a frequência respiratória (FR) deve ser monitorizada a cada 15-30 minutos, e, se não tiverem sido detetadas melhorias, a administração de uma segunda dose de terbutalina é aconselhada (Johnson 2014). A administração de aminofilina, outro broncodilatador, é uma alternativa, todavia é considerado menos potente (Ettinger and Feldman 2018). Deve ser administrado 2-5 mg/Kg diluído IV (Ramsey 2017) e a sua administração pode ser mantida a uma taxa de infusão constante (Ettinger and Feldman 2018). Outra abordagem excelente para estas situações é a administração de outro broncodilatador, o salbutamol (ou albuterol) – também este um agonista β_2 de curta duração – pela via inalatória, através de um inalador de dose calibrada (Ettinger and Feldman 2018) – 1 a 2 bombadas a cada 6 horas (Little 2015).

Porém, em muitos casos isto não é o suficiente para que o animal estabilize, sendo por isso, necessário realizar tratamento empírico para as duas principais causas de *stress* respiratório em gatos: dirofilariose e asma felina (Dye and Costa 2004) – furosemida 1-2mg/Kg IM ou IV e metilprednisolona 1-2 mg/Kg IM, respetivamente (Dye and Costa 2004). Convém salientar, que a administração destes fármacos é única e não tem qualquer efeito adverso nos gatos cujas causas do *stress* respiratório ainda não estejam identificadas (Dye and Costa 2004). Contudo, a corticoterapia nesta fase pode alterar o resultado de análises laboratoriais vindouras, nomeadamente a citologia do LBA (Ettinger and Feldman 2018). Isto porque estes fármacos diminuem o afluxo de eosinófilos para as vias aéreas, o que alterará os resultados e a sua posterior interpretação (Johnson 2014).

Se um gato em *stress* respiratório não responde à administração de broncodilatadores, nem à terapêutica com glucocorticoides ou diuréticos, a asma e a dirofilariose não são, muito provavelmente, a causa do problema (Johnson 2014).

Se após se ter realizado tudo o que já foi referido, o estado do animal continuar a deteriorar-se, deve administrar-se epinefrina numa dose máxima de 0.1 mg/gato IV ou IM

(Ettinger and Feldman 2018). Todavia, a sua administração tem efeitos deletérios sobre o sistema cardíaco, pelo que o animal deve ser sujeito a uma monitorização cuidada (Ettinger and Feldman 2018). Portanto, é lógico que animais que já se saibam serem hipertensos ou que sofram de qualquer outra patologia cardiovascular, não são candidatos à administração de epinefrina (Ettinger and Feldman 2018).

5.1.2. Tratamento clássico

O principal objetivo da terapêutica da asma é a resolução da inflamação subjacente e, por conseguinte, debelar a sintomatologia associada à doença (Dye and Costa 2004). Como já aqui foi referido, há evidências de que animais assintomáticos têm inflamação subclínica crónica (Cocayne et al. 2011), e por isso devem ser também sujeitos a terapêutica (Dye and Costa 2004), deitando por terra indicações de que a terapêutica crónica estava somente indicada para gatos cuja sintomatologia tinha uma frequência de, pelo menos, duas vezes por semana (Venema and Patterson 2010).

A abordagem clássica da asma felina consiste na utilização de glucocorticoides sistémicos, potentes anti-inflamatórios, que diminuem a inflamação através da inibição de enzimas, nomeadamente da fosfolipase A2, responsável pela transformação de ácido araquidónico em mediadores inflamatórios (Johnson 2014). Para além disto, diminuem o afluxo de células inflamatórias às vias aéreas (Johnson 2014), bloqueia o INF- γ e libertação de Interleucina-1 (IL-1), IL-2 e a forma induzível de monóxido de azoto, entre outros (Dye and Costa 2004). Os glucocorticoides parecem ter efeitos permissivos nos recetores β_2 e, por isso, promovem também broncodilatação, impedindo a formação de edema, deposição de fibrina, atividade fagocitária, entre outros (Dye and Costa 2004).

Deve dar-se preferência a glucocorticoides de curta a média duração, como a prednisolona, 1-2 mg/Kg, *per os*, BID (Ettinger and Feldman 2018), para que se obtenham melhorias o mais rapidamente possível com efeitos adversos mínimos (Johnson 2014), durante cerca de uma a duas semanas (Venema and Patterson 2010). Contudo, a dose e duração do tratamento estão altamente dependentes da gravidade e cronicidade da sintomatologia e alterações detetadas nos exames complementares de diagnóstico e, por isso, a abordagem deve ser individual (Johnson 2014). Se forem detetadas melhorias, a dose deve ser gradualmente diminuída num período de 2 a 3 meses (Venema and Patterson 2010) – terapia de manutenção: 0.5-1 mg/Kg, *per os*, a cada 24 ou 48 horas (Tilley and Smith Jr. 2016). Em teoria, se houver uma melhoria significativa, a medicação poderia ser descontinuada, no entanto, na maioria dos casos é necessário a manutenção do tratamento para toda a vida (Johnson 2014). Em caso de agudização da sintomatologia, é necessário voltar à dose inicial de glucocorticoides (Johnson 2014). A administração parentérica deve ser

reservada aos casos em que os tutores são incapazes de administrar fármacos por via oral (Tilley and Smith Jr. 2016). Neste caso, deve administrar-se acetato de metilprednisolona, 10-20 mg/gato, num intervalo de 14 a 21 dias, IM ou SC (Ettinger and Feldman 2018).

Os gatos, apesar de menos suscetíveis que os cães, também sofrem de efeitos secundários quando sujeitos a tratamentos com glucocorticoides (Leemans et al. 2012) – poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia, atrofia cutânea, aumento de peso, má cicatrização e imunossupressão (Nelson and Couto 2014) – e patologias como a *diabetes mellitus* e a Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) podem advir da utilização de glucocorticoides e, por essa razão, deve preferir-se a utilização da menor dose eficaz ou até mesmo outros tipos de fármacos (Johnson 2014). Para além disso, há gatos que não respondem à corticoterapia sistémica ou têm patologias concomitantes que contraindicam a administração de corticoesteróides (Trzil and Reiner 2014). Porém, importa referir, que se o gato não responder à corticoterapia sistémica é altamente improvável que responda à corticoterapia inalatória (Dye and Costa 2004). Na medicina humana, a utilização conjunta de glucocorticoides para inalação e broncodilatadores – proprionato de fluticasona e salmeterol (β_2 -agonista adrenérgico de longa ação), respetivamente – é a base da terapêutica de pacientes com asma moderada (Global Initiative for Asthma 2010), e têm vindo a demonstrar que são, pelo menos, tão eficazes como os glucocorticoides sistémicos também em medicina veterinária (Leemans et al. 2012). Estes efeitos benéficos devem-se, pelo menos em parte, à ação inibitória do proprionato de fluticasona sobre as metaloproteinases de matriz, que têm um papel na inflamação associada aos episódios asmáticos agudos, já que estimulam a migração de células inflamatórias para a parede das vias aéreas (Leemans et al. 2012). O uso concomitante de broncodilatadores parece ser útil já que estes, em especial o salmeterol, são compostos potenciadores de glucocorticoides – isto é, promovem interações moleculares que intensificam os efeitos destes fármacos – e, aparentemente, facilitam a absorção e distribuição dos glucocorticoides ao promoverem a broncodilatação (Leemans et al. 2012) – importa salientar que o uso de broncodilatadores em monoterapia está desaconselhado, uma vez que são ineficazes no controlo da inflamação, principal motivador da hiper-reactividade e remodelação estrutural das vias aéreas (Johnson 2014; Trzil and Reiner 2014). É importante referir que é necessário começar a terapêutica inalatória juntamente com terapêutica sistémica durante cerca de 2 semanas (Little 2015), nos casos moderados a graves, para um controlo mais rápido da sintomatologia (Johnson 2014) e ainda porque o pico do efeito dos glucocorticoides para inalação é atingido cerca de 2 semanas após o início da sua utilização (Dye and Costa 2004). E em caso de agudização de sintomas é necessário retomar a terapêutica sistémica (Nelson and Couto 2014). Já foi demonstrado, em medicina humana, que a deposição destas substâncias ocorre essencialmente a nível das vias aéreas centrais

e não nas pequenas e grandes vias aéreas como seria necessário e, por mais esta razão, em casos de asma moderada a grave pode haver necessidade de associar terapêutica sistêmica (Dye and Costa 2004). Todavia, a terapêutica inalatória também tem desvantagens como o custo e a não cooperação do gato na terapêutica, isto é, exige treino do gato para que este aceite o tratamento (Little 2015). É necessária a utilização de dispositivos como uma máscara facial acoplada a uma bomba expansora – (Tilley and Smith Jr. 2016) e devemos assegurar-nos de que o gato respira normalmente durante, pelo menos, cerca de 10 segundos (Johnson 2014). Relativamente às doses, no caso do proprionato de fluticasona, foi demonstrado igual eficácia nas doses 44 µg, 110 µg e 200 µg BID no controlo da eosinofilia das vias aéreas (Reinero 2011). Quanto ao salmeterol, a dose utilizada é geralmente de 50 µg BID (Leemans et al. 2012).

Para além disso, importa também referir que o tipo de broncodilatadores a usar numa terapêutica a longo prazo não é aleatório. Devem ser preferidos os β_2 -agonistas adrenérgicos de longa ação, como o caso do salmeterol, em detrimento dos de curta ação, como o caso do salbutamol (Trzil and Reinero 2014) – preferíveis para uma abordagem aguda (Reinero 2011) – uma vez que estes estão associados à acumulação pulmonar de moléculas como o enantiómero-S e enantiómero-R que, aparentemente, têm ação pró-inflamatória e broncoconstritiva (Reinero 2011; Trzil and Reinero 2014). Exceção à regra surge em casos de animais cuja sintomatologia é de difícil controlo e, exceccionalmente, a administração oral de terbutalina – 0.1 a 0.2 mg/Kg BID ou três vezes ao dia (TID) – é indicada (Venema and Patterson 2010). Na tabela 2 estão ilustrados vários fármacos testados para o tratamento da asma felina e os respetivos efeitos.

Fármacos	Classe	Dose	Efeito
Ciproheptadina	Anti-serotoninérgico	2-8 mg <i>per os</i> BID	Nenhuma diferença nos parâmetros funcionais ou inflamatórios quando comparados com o placebo.
Cetirizina	Anti-histamínico	5 mg <i>per os</i> BID	Nenhuma diferença nos parâmetros inflamatórios quando comparados com o placebo.
Zafirlukast	Anti-leucotrieno	10 mg <i>per os</i> BID	Nenhuma diferença nos parâmetros inflamatórios quando comparados com o placebo.
Ciclosporina	Inibidor células T e mastócitos	10 mg <i>per os</i> BID	Inibição da hiper-responsividade das vias aéreas, assim como nas alterações histológicas e citológicas. No entanto, não se verificaram diferenças na desgranulação dos mastócitos.
Salmeterol/ Propionato de Fluticasona	β 2-agonista adrenérgico de longa ação/ Glucocorticoide	100/500 μ g via inalatória BID	Decréscimo significativo nos parâmetros funcionais e inflamatórias quando comparados com os resultados prévios ao tratamento.
Albuterol	β 2-agonista adrenérgico de curta ação	2mg/Kg via inalatória BID	Aumento significativo nos parâmetros inflamatórios quando comparados com o placebo

Tabela 2. Fármacos testados para o tratamento de asma felina e respectivos efeitos. Adaptado de Venema and Patterson 2010.

Apesar de os glucocorticoides, serem ainda o fármaco de eleição para o tratamento da asma felina, a sua utilização a longo prazo interfere com a função das células T regulatórias (TReg) (Reinero et al. 2008). Estas células são cruciais na regulação do sistema imunitário (Day and Schultz 2014). O uso de prolongado de glucocorticoides bloqueia a produção de IL-10, que é fulcral para a indução da atividade das células TReg (Reinero et al. 2008). Isto tem como resultado a perpetuação de resposta Th2 e bloqueio do desenvolvimento de tolerância (Reinero et al. 2008).

O uso de antibioterapia está apenas aconselhado nos casos em que há infeções secundárias (Little 2015). Quando necessário, a associação de amoxicilina e ácido clavulânico – 12.5 a 25 mg/Kg, *per os*, BID ou TID – deve ser a primeira opção (Lappin et al. 2017), ou, a doxiciclina – 5 mg/Kg, *per os*, BID (Ettinger and Feldman 2018) ou 10 mg/Kg SID pelo menos 3 a 4 semanas (Ramsey 2017) – todavia, deve, se possível, fazer-se cultura e TSA (Ettinger and Feldman 2018) – em concordância com o que já foi previamente dito no capítulo do diagnóstico. A doxiciclina é, normalmente, eficaz contra *Mycoplasma spp.* (Ettinger and Feldman 2018). Outra opção de antibioterapia, quando há fortes suspeitas de envolvimento desta bactéria, é a azitromicina (Lappin et al. 2017).

No caso de um gato asmático idoso, já diagnosticado com asma e com a doença controlada, aparecer com agravamento do quadro clínico, deve ser feita a avaliação para a presença doenças concomitantes como, por exemplo, o hipertiroidismo (Little 2015).

5.1.3. Novos Tratamentos

Têm vindo a ser desenvolvidos cada vez mais estudos acerca da terapêutica da asma felina, na tentativa de descobrir de alternativas de tratamento com menores efeitos adversos e, ainda, para os gatos que não respondem à terapêutica convencional (Little 2015).

As evidências da estreita interação dos sistemas: nervoso, endócrino e imunitário, incentivaram um grupo de investigadores a estudar os efeitos do uso de feG-COOH – tripéptido com efeitos anti-inflamatórios produzido na glândula salivar – na asma felina, com vista a, eventualmente, extrapolar os resultados para o Homem (Declue et al. 2009). O estudo avaliou a sua eficácia em gatos sensibilizados experimentalmente ao BGA, através da percentagem de eosinófilos no LBA, no rácio IL-4:IFN- γ e concentração dos metabolitos do monóxido de azoto (Declue et al. 2009). As conclusões a que chegaram foram de que uma única administração, por via oral, de feG-COOH na dose 1mg/Kg (diluído em 1ml de NaCl a 0.9%), prévia à exposição ao alérgénio, neutralizou parcialmente a inflamação eosinofílica das vias aéreas, após 24 horas (Declue et al. 2009). Na vida real, é difícil prever a exposição ao alérgénio e, consequentemente, torna inviável a utilização do feG-COOH nestes moldes

(Declue et al. 2009). Por essa razão, posteriormente foi avaliado o efeito da administração crónica – 2 semanas em que concomitantemente os gatos eram expostos ao alergénio – deste tripéptido salivar (Eberhardt et al. 2009). Mas, de forma desapontante, os resultados obtidos demonstraram que é ineficaz na atenuação da inflamação eosinofílica e neutrofílica das vias aéreas, na redução da bioatividade do TNF- α no plasma sanguíneo ou no LBA e na melhoria dos sinais clínicos associados à exposição ao alergénio (Eberhardt et al. 2009). Com isto, conclui-se que o uso deste péptido na terapia crónica da asma é inviável e, os mecanismos através dos quais este exerce o efeito benéfico nos casos agudos permanecem desconhecidos (Eberhardt et al. 2009).

A utilização de ácidos gordos ómega-3, que já têm vindo a ser utilizados no maneio da dermatite atópica, também parece ter algum benefício na asma felina (Leemans et al. 2010). Este nutracêutico tem ação anti-inflamatória devido à redução da concentração de ácido araquidónico nas membranas celulares. No entanto, apesar da diminuição da hiper-reatividade das vias aéreas, é ineficaz no controlo da eosinofilia (Leemans et al. 2010). O mesmo acontece com a inalação de lidocaína - 2 mg/Kg TID, que, devido a informações existentes da medicina humana – possibilidade de inibir citocinas ativadas pelos eosinófilos – foi estudada também em medicina veterinária (Nafe et al. 2013). Apesar de não ter controlado a eosinofilia das vias aéreas – e por isso, inadequado como monoterapia –, a sua utilização como tratamento adjuvante para o controlo das limitações ao fluxo aéreo pode vir a tornar-se, aparentemente, viável (Nafe et al. 2013).

A utilização de células estaminais mesenquimatosas tem vindo a ser estudada e tem demonstrado promover a diminuição dos níveis de eosinófilos no LBA, aumento do limiar de resposta das vias aéreas e melhorias na remodelação das vias aéreas, após terapêutica a longo prazo (Trzil et al. 2016).

Dos tratamentos abordados anteriormente, nenhum tem como alvo a etiologia da doença, sendo que o único tratamento, em termos teóricos, capaz de curar um gato asmático é a ASIT (Reinero et al. 2006). O tratamento ideal para a asma, felina ou humana, seria a evicção do alergénio(s) envolvido(s). No entanto, nem sempre é possível identificá-lo(s), ou pelo menos identificar todos, e, para além disso, a sua eliminação do ambiente em que o gato, ou a pessoa, está inserido é extremamente difícil (Trzil and Reinero 2014). Para que a ASIT atinja a sua eficácia máxima é necessário a correta identificação dos alergénios envolvidos (Reinero et al. 2006). A utilização de alergénios na ASIT aos quais o gato asmático não é sensível ou apenas o é parcialmente, reduz as possibilidades de cura, mas também tem efeitos benéficos, apesar de em menor intensidade, isto porque, aparentemente, existe algum grau de imunidade cruzada (Reinero et al. 2012). Acerca da fisiopatologia, já aqui foi referido que a

asma resulta de uma resposta aberrante do gato, ou do Homem, a uma substância ambiental. A ASIT tem como objetivo modificar a resposta imunitária do animal, tentando normalizar o desequilíbrio existente e promover a tolerância imunitária ao alérgénio (Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M Spinka, et al. 2009). Pretende-se que haja uma alteração do padrão de citocinas produzidas de Th2 para Th1 ou um aumento da produção de citocinas imunossupressoras como a IL-10 (Reinero et al. 2006). Crê-se ainda que a exposição do animal, ou do Homem, a doses crescentes de alérgénio, promova a produção de IgG, também conhecidos com anticorpos bloqueadores, que têm a capacidade de neutralizar o alérgénio antes mesmo deste contactar com a IgE (Day and Schultz 2014) – em medicina humana é a subclasse IgG4, sendo que esta subclassificação não foi realizada em medicina veterinária (Reinero et al. 2006). O protocolo de aplicação estudado foi de uma imunoterapia rápida (*rush immunotherapy* – RIT), em que o animal em vez de ser sujeito a administração de concentrações crescentes do alérgénio num período de semanas a meses, este período foi encurtado para alguns dias, protocolo este já amplamente utilizado no Homem com doença alérgica grave e também em cães com dermatite atópica (Reinero et al. 2006). Isto foi assim delineado na tentativa de minimizar os efeitos de alterações como a sazonalidade na avaliação da resposta à terapêutica, uma vez que os sinais clínicos de um animal asmático são altamente influenciáveis pelo ambiente, nomeadamente o nível de exposição ao alérgénio (Reinero et al. 2006). Para além disto, esta abordagem rápida permite a não utilização de outros fármacos que possam, eventualmente, mascarar os sinais clínicos e, logo, a avaliação do efeito do tratamento (Reinero et al. 2006). Neste estudo, os gatos foram experimentalmente sensibilizados ao BGA e, de seguida, sujeitos ao protocolo da RIT. Os resultados foram avaliados através da citologia do LBA, da medição sérica de imunoglobulinas BGA-específicas, nomeadamente, IgA – a IgA é capaz de evitar a absorção do alérgénio pela mucosa respiratória (Venema and Patterson 2010) – IgG e IgE, da blastogénese linfocitária e, por último, da medição dos níveis sanguíneos de determinadas citocinas, como a Interleucina-2 (IL-2), IL-4, IL-5, IFN- γ e IL-10. Reinero et al. (2006) concluíram que o protocolo aplicado permitiu a diminuição da eosinofilia das vias aéreas, que é o principal marcador de eficácia da terapêutica (Cocayne et al. 2011) e considerado crucial para o mecanismo patológico da asma e, por isso, um alvo lógico da terapêutica (Reinero et al. 2006). Para além disso, houve uma descida nos níveis séricos de IgE BGA-específicos nos gatos asmáticos sujeitos a RIT. Em contrapartida, os níveis de IgG aumentaram. Verificou-se também um aumento do limiar de resposta linfocitária quando estes foram estimulados com BGA. Finalmente, houve ainda uma diminuição dos níveis de IL-2, IL-4 e IL-5 com aumento concomitante de IFN- γ e IL-10. Estes resultados coadunam com aqueles já previamente obtidos no Homem (Eberhardt et al. 2009). Quanto aos efeitos secundários, o mais comum foi o edema no local da administração. Outros efeitos, mas em minoria, foram o aumento da FR

e da frequência cardíaca (FC), hipertermia, vômito, agitação e, num único animal, anafilaxia. Este último caso, aconteceu após a 2.^a injeção intranodal no 2.^o gato a receber RIT. Por esse motivo, o protocolo foi gradualmente alterado de modo a não incluir injeções nos linfonodos. Para minimizar os efeitos secundários associados à RIT, mais tarde, foi realizado outro estudo muito semelhante ao já descrito, mas com a utilização de um coadjuvante: os CpG Oligodexonucleótidos (CpG-ODN) – sequências de ADN reconhecidas pelo sistema imunitário dos mamíferos e que resultam numa resposta imunitária fortemente polarizada para Th1 – e somente com administrações SC (Reinero et al. 2008). A finalidade primordial foi obter os resultados semelhantes aos já previamente obtidos, contudo, com aumento da eficácia e segurança da RIT, porque acredita-se que os CpG-ODN são mais eficientes a induzir a ação das células TReg (Reinero et al. 2008). Sabe-se que as células T ao receberem sinais supressivos, como é o caso da IL-10, vão produzir o fator de transcrição Foxp3 e, consequentemente, vão ser ativados um grupo de genes responsáveis pela transformação de células T em células TReg (Reinero et al. 2008) – células estas capazes de suprimir respostas imunitárias (Day and Schultz 2014). Na impossibilidade de fazer medição de Foxp3 nos gatos, foi realizada a medição dos linfócitos CD4⁺ e CD25⁺ no sangue periférico. A avaliação da eficácia da terapêutica foi feita de forma semelhante ao estudo anterior e, as conclusões foram as seguintes: a RIT com adjuvante foi eficaz na redução da eosinofilia das vias aéreas. Quanto aos efeitos secundários, estes foram na generalidade minimizados e não houve nenhum caso de anafilaxia, logo, a segurança do protocolo foi aumentada.

Em suma, tanto a RIT como a RIT com CpG-ODN foram eficazes na melhoria da inflamação eosinofílica das vias aéreas, já referido como o principal marcador de eficácia da terapêutica. No entanto, não há ainda conhecimento acerca do seu efeito sobre a remodelação estrutural que ocorre na asma (Reinero et al. 2008).

Relativamente a outras vias de administração do alérgénio na execução da RIT, foi avaliada a segurança e eficácia da via intranasal (IN) e, concluiu-se que, apesar de ser capaz de diminuir a eosinofilia das vias aéreas, a via SC aparenta ser mais consistente na melhoria dos sinais clínicos do quadro alérgico, sem causar efeitos adversos que possam pôr em risco a vida do gato (Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M Spinka, et al. 2009) – semelhante às conclusões dos estudos previamente abordados. Na figura 3 estão elucidadas as melhorias na classificação da gravidade da doença e a diminuição na percentagem de eosinófilos no LBA após a aplicação da RIT.

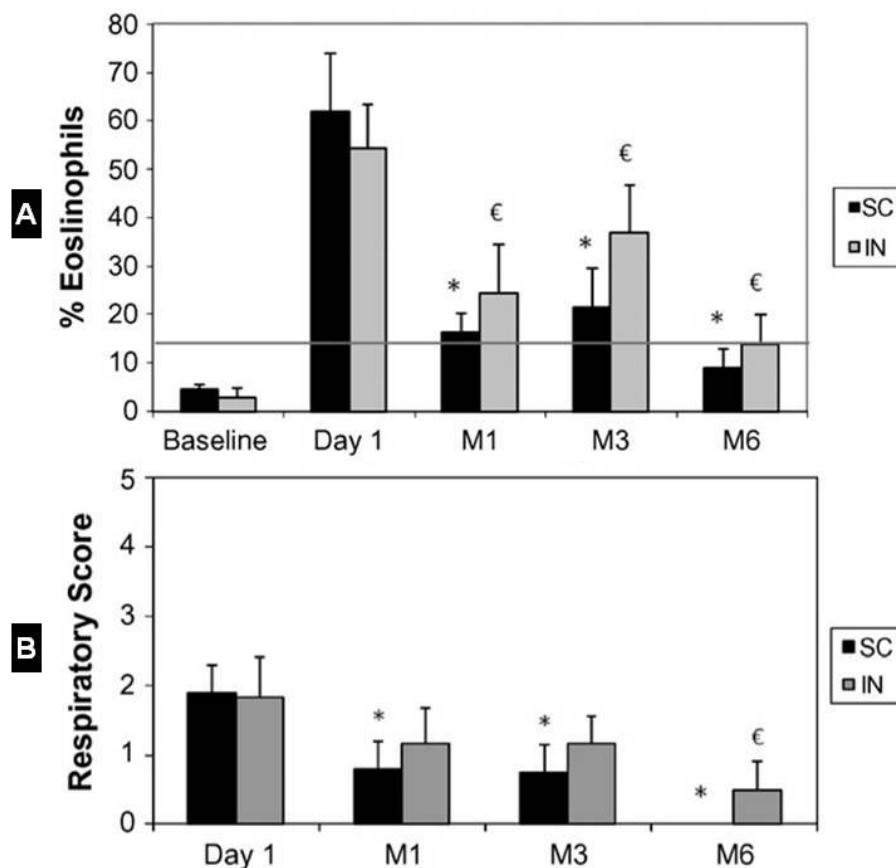


Figura 3. Diminuição dos níveis de eosinófilos no LBA ao longo da RIT – via SC e IN – em A; Evolução da classificação da gravidade da doença (diminuição) ao longo da RIT – via SC e IN – em B. Gentilmente cedido por Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M Spinka, et al. 2009.

Por fim, sabendo que há o risco de a terapêutica ser aplicada a animais que na realidade não têm asma, a aplicação de RIT, nestes casos, não induz eosinofilia das vias aéreas – indicador de sensibilização ao alérgeno (Reinero et al. 2012).

5.2. Medicina Humana

5.2.1. Tratamento clássico

O principal objetivo da terapêutica é igualmente a redução de episódios de agudização e dos sintomas associados à doença (Holgate et al. 2019). À semelhança do que acontece em medicina veterinária, o tratamento clássico aplicado a doentes humanos asmáticos consiste em glucocorticoides (Muhrrer 2018) – assim como na asma felina, apesar dos efeitos secundários e da necessidade da monitorização apertada, continua a ser a principal opção terapêutica (Cheung Wong and Farne 2020) –, por via oral ou inalatória, em associação, ou

não, com broncodilatadores (Muhrrer 2018). As normas de orientação atuais salientam de que todos os pacientes devem ser tratados com dose baixa de glucocorticoides para inalação, diariamente no caso dos doentes com asma moderada a grave ou, nos casos mais ligeiros, utilizar apenas quando há ocorrência de sintomas (Global Initiative for Asthma 2010). Isto é assim recomendado porque, ao ser iniciada o mais precocemente possível, esta terapêutica é muito eficaz na prevenção de agudizações e, para além disso, as melhorias obtidas nas PFP são melhores do que aquelas obtidas em pacientes com história crónica de sinais clínicos (Global Initiative for Asthma 2010). Na verdade, maioria dos pacientes não necessita mais do que isto para manter a doença controlada (Global Initiative for Asthma 2010). Relativamente aos broncodilatadores, os β_2 -agonistas de longa ação são a primeira escolha (Muhrrer 2018), como é o caso do formoterol (Global Initiative for Asthma 2010) e, em casos em que estes não funcionam, o ipratrópio, um antagonista muscarínico de longa ação, é também uma opção e tem vindo a demonstrar aumentar o tempo entre agudizações em pacientes com asma não controlada, apesar do uso de glucocorticoides para inalação e de β_2 -agonistas adrenérgicos de longa ação (Global Initiative for Asthma 2010). E, embora haja pouca informação acerca da sua real eficácia e dos efeitos adversos, em último recurso pode ser usada a teofilina, uma dimetilxantina (Muhrrer 2018; Cheung Wong and Farne 2020). As razões pelas quais a monoterapia com broncodilatadores é desaconselhada na medicina humana são as mesmas da medicina veterinária, estando associada a um maior risco de ocorrência de agudizações e declínio da função pulmonar (Global Initiative for Asthma 2010). Em casos graves, pode haver necessidade de fazer corticoterapia oral a longo prazo e, nestes casos, o broncodilatador de eleição é o salmeterol. (Cheung Wong and Farne 2020). Como está descrito em medicina veterinária, os β_2 -adrenérgicos de curta ação, como o salbutamol, são mais utilizados em situações agudas de modo a promover o alívio imediato (Cheung Wong and Farne 2020). Podem ainda ser associados antagonistas de leucotrienos, como o montelukast, o zafirlukast, o pranlukast e o zileuton, com intuito de melhorar a função pulmonar (Muhrrer 2018), apesar de menos eficazes que a corticoterapia inalatória com ou sem associação de broncodilatadores (Global Initiative for Asthma 2010). Os leucotrienos são componentes pró-inflamatórios com efeitos ao nível da broncoconstrição, inflamação e aumento da secreção de muco (Muhrrer 2018). Todavia, a asma humana alérgica não é o endotipo que melhor resposta tem a esta terapêutica (Muhrrer 2018) e, talvez por isso, também em medicina veterinária este tipo de terapêutica não tenha sucesso, já que a asma felina é, muito provavelmente, apenas do tipo alérgico (Venema and Patterson 2010; Reinero 2011). Quando esta terapêutica não funciona, o tratamento dirigido ao endotipo específico é o passo a seguir (Cheung Wong and Farne 2020). É importante salientar, que nenhuma destas terapêuticas é dirigida à etiologia da doença (Muhrrer 2018).

O uso crónico – isto é, a sua administração diária – de glucocorticoides para inalação é uma das principais, se não mesmo a principal, terapêutica aplicada a pacientes com sintomas persistentes da doença com o intuito de a controlar (Global Initiative for Asthma 2010). Porém, muitas vezes há falhas na adesão à terapêutica prescrita, e um maior uso destes fármacos nos períodos associados a agudizações que têm, normalmente, influência sazonal – maior incidência na primavera e no outono (Sloan et al. 2013). Foi demonstrado que estas agudizações ocorrem não só devido a uma maior exposição aos alérgenos mas, principalmente, devido à ocorrência de infeções do trato respiratório inferior ou superior causados por rinovírus (Busse 2019) – que vai de encontro ao que já foi dito anteriormente acerca das infeções virais e as agudizações. Estudos comprovam que o uso desta terapêutica de forma rotineira, nomeadamente no período que antecede a época das agudizações – ou seja, uma abordagem proactiva –, tem um efeito preventivo dos mesmos, reduzindo significativamente a morbilidade associada à doença (Sloan et al. 2013).

Muitas vezes, a redução de dose de glucocorticoides só é possível com recurso a tratamentos adjuvantes, muitos destes descobertos recentemente, em especial naqueles pacientes cuja asma continua descontrolada e que a probabilidade de ocorrência de exacerbações é elevada – como será abordado com maior detalhe nos novos tratamentos – caso contrário, a redução da dose utilizada é impraticável, sendo mesmo necessário aumentá-la (Demoly et al. 2017). Apenas nos pacientes cuja doença permanece sob controlo, há pelo menos 3 meses, e com risco mínimo de ocorrência de episódios asmáticos agudos é possível reduzir – a paragem total é desaconselhada – os glucocorticoides utilizados sem recurso a qualquer outra ferramenta e, como na medicina veterinária, deve ser feita de forma gradual, durante cerca de 3 meses (Global Initiative for Asthma 2010). Na medicina humana, muitas vezes há necessidade de proceder esta abordagem – a redução da dose –, com intuito de promover uma maior adesão à terapêutica, já que muitos dos pacientes têm receio de utilizar glucocorticoides em doses mais elevadas (Demoly et al. 2017). Na medicina veterinária, cabe ao clínico abordar o tutor do animal, com o intuito de perceber quais os principais receios relacionados com a terapêutica aplicada e chegar à opção que permita o controlo dos sintomas do animal e, simultaneamente, não cause preocupações excessivas ao seu tutor. A falha na tentativa de redução de dose de glucocorticoides poderá estar relacionada com a presença de doenças concomitantes, como por exemplo, a rinite alérgica, sendo por isso crucial que a terapêutica tenha como alvo também esta segunda doença (Global Initiative for Asthma 2010). Quando há falha no controlo da doença pela terapêutica aplicada é importante investigar quais as razões pelas quais esta falha está a suceder, nomeadamente: falha de adesão à terapêutica – incluindo má técnica no uso do MDI -, presença de comorbilidade(s) –

se for o caso, deve(m) ser tratada(s) –, erro no diagnóstico, entre outros (Global Initiative for Asthma 2010).

5.2.2. Novos tratamentos

No que toca à asma humana, um dos novos tratamentos que têm vindo a surgir nos últimos anos, consiste na utilização de anticorpos monoclonais – *monoclonal antibodies* (mAb) – dirigidos a imunoglobulinas e interleucinas envolvidas na fisiopatologia da doença (Quirce et al. 2017), sendo o principal objetivo da instituição destes tratamentos a diminuição dos episódios asmáticos agudos e, por conseguinte, o uso de glucocorticoides associado (Busse 2019). Previamente à aplicação destes tratamentos, e com o intuito de identificar quais os pacientes que mais poderão beneficiar da mesma, devem ser quantificados os níveis de IgE, a eosinofilia periférica e os níveis de monóxido de azoto expirado fracionado – biomarcadores de asma alérgica (Quirce et al. 2017). Diversos mAb têm surgido nos últimos anos, sendo o omalizumab – um mAb anti-IgE – o que há mais tempo se encontra disponível para a prática clínica. Este mAb anti-IgE é, como próprio nome indica, um anticorpo dirigido para a IgE que, por conseguinte, diminui os níveis desta imunoglobulina livre e, portanto, evita a sua ligação aos mastócitos e posterior libertação de mediadores inflamatórios responsáveis por grande parte dos sinais clínicos (Quirce et al. 2017). O omalizumab demonstrou ser capaz de diminuir a frequência de agudizações da doença, diminuir a dose de glucocorticoides utilizados pelos pacientes e, quando utilizado como tratamento adjuvante, possibilitou obter ligeiras melhorias na PFP (Busse 2019). No entanto, estas melhorias são unicamente detetadas em pacientes com asma grave, isto é, pacientes que apesar da administração inalatória continuada de glucocorticoides, permanecem com a doença descontrolada e têm elevado risco de ocorrência de exacerbações que implicam a administração sistémica de glucocorticoides (Busse 2019). Pacientes que são cronicamente medicados com glucocorticoides orais – na dose de manutenção – não têm qualquer benefício, no que diz respeito ao risco de ocorrência de agudizações, na utilização de omalizumab (Busse 2019). Como já aqui foi referido, que é importante utilizar biomarcadores para selecionar quais os pacientes que mais poderão beneficiar deste tipo de terapêuticas e, relativamente ao omalizumab, pessoas cujos níveis de eosinofilia periférica sejam superiores a 260 células/ μ l e/ou tenham a percentagem de monóxido de azoto expirado fracionado superior a 19,5% (Busse 2019), e ainda níveis de IgE séricos totais entre 30-1500 kU/l (Gülksen et al. 2019), têm mais vantagem na utilização deste tratamento quando comparados com pacientes com níveis inferiores (Busse 2019). Para além dos benefícios já mencionados, o omalizumab tem particular eficácia na prevenção de ocorrência de agudizações sazonais – cujas possíveis causas da sua ocorrência já aqui foram mencionadas – em crianças, principalmente se utilizado como terapêutica preventiva (Busse 2019). Já se sabia que a IgE está envolvida não só no processo alérgico, mas também no

processo infeccioso e, talvez seja esta a razão para que haja uma menor ocorrência de exacerbações nestes casos (Busse 2019). Para além disso, já foi demonstrado que pacientes com asma têm uma defesa viral deficiente, nomeadamente na produção de IFN anti-viral e, posteriormente, houve evidências de que a diminuição dos níveis de IgE, aparentemente, normaliza a sua produção (Busse 2019). Para além do omalizumab, está também em estudo outro mAb anti-IgE, o ligelizumab, que tem vindo a demonstrar, em termos experimentais, ser ainda mais eficaz que o omalizumab (Quirce et al. 2017). Existem ainda os mAb anti-IL-5, o mepolizumab e o reslizumab, que têm alta afinidade de ligação à IL-5 e, consequentemente, impedem a sua ligação aos eosinófilos (Venema and Patterson 2010). O grau eficácia destes mAb, nomeadamente do mepolizumab, na diminuição de exacerbações e na concentração dos eosinófilos sanguíneos e na expetoração, aparenta estar diretamente relacionado com a concentração sanguínea de eosinófilos inicial, isto é, quando os níveis sanguíneos iniciais eram cerca de 500 células/ μ l, houve uma diminuição das agudizações em cerca de 70% dos pacientes, enquanto que no nível de 150 células/ μ l essa percentagem diminuiu para cerca de 52% - se os níveis sanguíneos fossem inferior a estes valores, a percentagem prevista também era menor (Quirce et al. 2017). Houve ainda dados que permitem afirmar a sua utilidade na redução da dose de glucocorticoides, para além de ter sido demonstrado o seu efeito prolongado, tornando-o numa opção fidedigna para o tratamento a longo prazo (Quirce et al. 2017). O reslizumab, é igualmente eficaz na diminuição da frequência de exacerbações, na melhoria da sintomatologia e promoveu melhoria nas PFP (Busse 2019) – sendo que neste caso os valores de eosinofilia para seleção de pacientes não poderá ser inferior a 400 células/ μ l (Busse 2019). Está ainda em estudo o benrazilumab, que apesar de não ser especificamente um mAb anti-IL-5, tem como alvo o receptor da IL-5, e revelou ser eficaz na redução do número de exacerbações e na diminuição da concentração de eosinófilos na expetoração (Quirce et al. 2017). Neste caso, os valores de eosinofilia periférica ideais para que a terapêutica tenha sucesso, deverão ser de, pelo menos, 300 células/ μ l (Busse 2019). Quanto a efeitos adversos, foram apenas detetados nestes dois últimos mAbs, sendo o principal a nasofaringite (Quirce et al. 2017). A razão pela qual estes mAb serem capazes de promover melhorias na função pulmonar está, muito provavelmente, relacionado com o fato de promover a redução dos níveis de eosinófilos, isto porque a peroxidase por estes libertada é fundamental para a conversão de mucina e muco, promovendo a deterioração da função pulmonar (Busse 2019). Todos estes dados vêm apoiar a hipótese de que o uso de mAb é seguro e útil como tratamento adjuvante em pacientes com asma descontrolada (Busse 2019). Por último, existe ainda um mAb anti-IL-4 e anti-IL-13, o depilumab – tem como alvo o recetor da IL-4 mas, simultaneamente, bloqueia a ativação da IL-13 – cuja utilização também já está aprovada e tem efeitos benéficos semelhantes aos mAb mencionados anteriormente (Busse 2019).

A ASIT é também o único tratamento em medicina humana com hipótese de curar o paciente, para além da evicção do alérgeno (Demoly et al. 2017). Há evidências de que os pacientes, cerca de 7 a 12 anos após terem sido submetidos a esta terapêutica, permanecem estáveis, demonstrando ser eficaz na prevenção e progressão da doença, porventura, através de um certo grau de reversão do processo fisiopatológico (Demoly et al. 2017). Para além disto, a aplicação de ASIT, à semelhança dos outros novos tratamentos previamente descritos, permite uma redução da dose de glucocorticoides utilizados (Demoly et al. 2017). Importa referir que a aplicação de ASIT em pacientes com asma grave ou descontrolada está desaconselhada, já que durante a aplicação desta terapêutica, o quadro clínico, já complicado, pode sofrer piorias (Gülsen et al. 2019). Contudo, a utilização de omalizumab e mepizulumab previamente à imunoterapia torna-a mais segura neste tipo de casos (Demoly et al. 2017; Gülsen et al. 2019). Este último mAb é considerado o “gold-standard” para casos de asma grave, uma vez que a IL-5 é a interleucina mais importante produzida por Th2 (Gülsen et al. 2019). *Um case report* recente evidenciou que o uso conjunto destes dois mAb pode ser eficaz em casos de elevados níveis de eosinofilia sanguínea e IgE total sérica (Gülsen et al. 2019). Porém, nem sempre se revela eficaz e, nestes casos, apesar de ainda ser limitada a existência de biomarcadores para auxiliar nesta escolha, devemos ter em conta outros achados clínico-patológicos, como os níveis de IgE – no caso de serem elevados, o mepozilumab pode revelar-se uma ferramenta útil (Gülsen et al. 2019).

A figura 4 ilustra a abordagem gradual do tratamento conforme a gravidade da doença de acordo com as mais recentes recomendações de medicina humana. A figura 5 ilustra a forma como devem ser baseadas as decisões relativas ao tratamento após o seu início, já que após a implementação da terapêutica, a resposta à mesma deve ser monitorizada, nomeadamente através de PFP – a função pulmonar é um ótimo indicador de risco futuro – cerca de 3 a 6 meses após o seu início e, posteriormente, deve ser realizada, no geral, a cada 1 a 2 anos (Global Initiative for Asthma 2010). Na figura 5 está ilustrado a forma como devem ser baseadas as decisões relativas ao tratamento após o seu início.

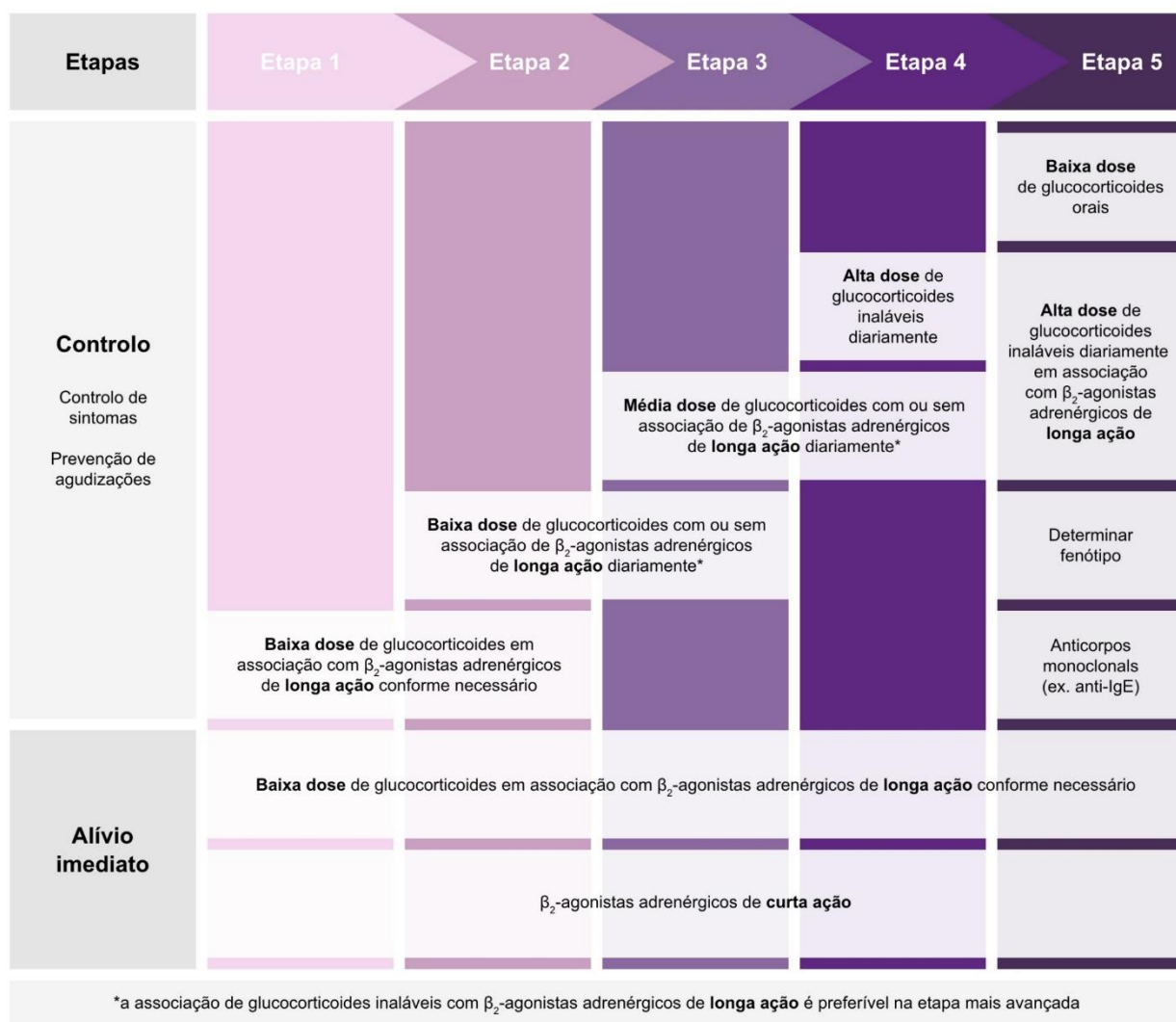


Figura 4. Estratégia terapêutica em medicina humana de acordo com a gravidade da doença. Adaptado de Global Initiative for Asthma 2019 e Wong 2016.



Figura 5. Gestão da doença de forma a permitir o controlo dos sintomas e prevenção de agudizações. Adaptado de Global Initiative for Asthma 2019.

II. Estudo retrospectivo de casos clínicos suspeitas de asma felina

1. Introdução

A asma felina é uma doença que, conforme com o que já aqui foi dito, estima-se afetar 1 a 5% da população felina mundial (Cocayne et al. 2011). Porém, crê-se que esta percentagem não seja real e que, na verdade, o número de gatos acometidos pela doença seja superior. O menosprezo dos tutores para os sinais clínicos mais ligeiros da doença – como por exemplo, o engasgo – aparenta ser a principal explicação para este facto (Nelson and Couto 2014). Os avanços no conhecimento da fisiopatologia, métodos de diagnóstico e novas terapêuticas quer no gato quer no Homem tem sido grande na última década e, prometem tornar o diagnóstico da doença menos invasivo – esta parte particularmente importante na medicina veterinária –, e os menos efeitos adversos decorrentes da terapêutica. No entanto, muitas vezes, há um aparente enraizamento de determinadas práticas clínicas que, nem sempre se coaduna com o que é considerado o melhor nos tempos que correm, talvez por relutância de aplicação de novas formas de trabalho e/ou falta de informação.

2. Objetivos

O principal objetivo consistiu em perceber qual a abordagem terapêutica e diagnóstica implementada pelos clínicos do Hospital Veterinário de Vila do Conde, no sentido de compreender se coadunam com as práticas atualmente recomendadas quer em medicina veterinária, quer em medicina humana. Para além disso, características dos animais acometidos tais como raça, sexo, estado reprodutivo – animais inteiros ou esterilizados –, condição corporal, idade aparecimento dos sintomas, estilo de vida, estímulo iatrogénico e principais achados no exame físico e exames complementares de diagnóstico, foram avaliados de modo a compreender se o verificado no hospital em questão está em conformidade com o estudado na revisão bibliográfica.

3. Material e métodos

A pesquisa para a obtenção de casos clínicos para a discussão desta dissertação realizou-se no *software* de gestão GuruVet do Hospital Veterinário de Vila do Conde e os critérios de inclusão utilizados para esta pesquisa foram: gato, dispneia, tosse, asma e bronquite. Cada um dos casos obtidos com base nesta pesquisa foi analisado quanto à raça do gato, sexo, estado reprodutivo, idade aparecimento dos primeiros sintomas, estilo de vida, condição, estímulo iatrogénico, alterações no exame físico, exames realizados – e respetivos achados – e, por fim, terapêutica implementada. Desta pesquisa 15 gatos encaixavam no perfil pretendido.

4. Resultados

No *software* em questão, o total de animais disponíveis em 1 de Março de 2019 era de 8488 animais, dos quais 3230 são gatos domésticos. Com base nos critérios anteriormente definidos, 15 animais encaixavam no perfil pretendido.

4.1. Sexo

Relativamente ao sexo, 60,0% (n=9) eram fêmeas (gráfico 1) e 46,7% dos gatos (n=7) estavam esterilizados (gráfico 2).

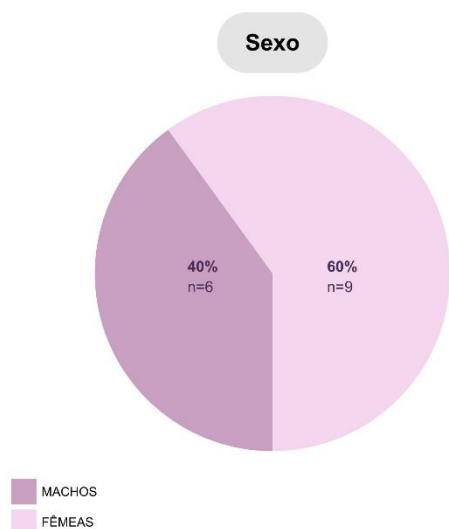


Gráfico 1. Distribuição do sexo na amostra.

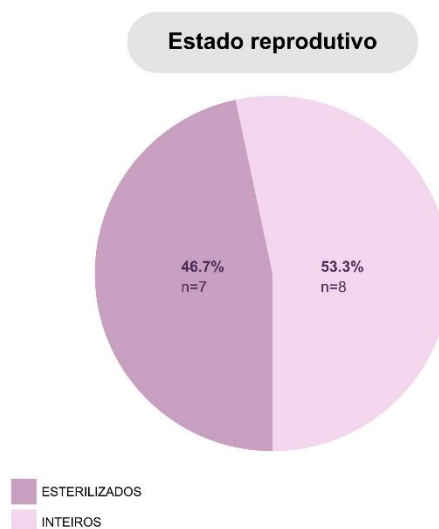


Gráfico 2. Distribuição do estado reprodutivo na amostra.

4.2. Idade

A idade de aparecimento de sintomas variou entre 2 e os 8 anos, no entanto, na maioria dos casos, isto é 66,7%, os primeiros sintomas surgiram entre os 4 e os 5 anos (n=10) (gráfico 3).

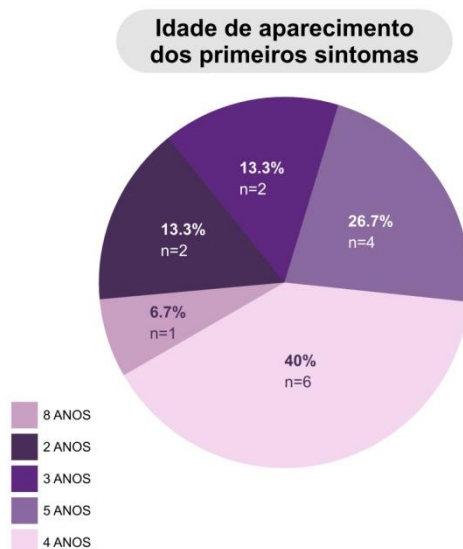


Gráfico 3. Distribuição de idade de aparecimento de sintomas.

4.3. Raça

No que toca à raça, 13,3% (n=2) eram da raça siamesa, 6,7% (n=1) bosques da noruega e os restantes 80,0 (n=12) de raça indeterminada (gráfico 4).

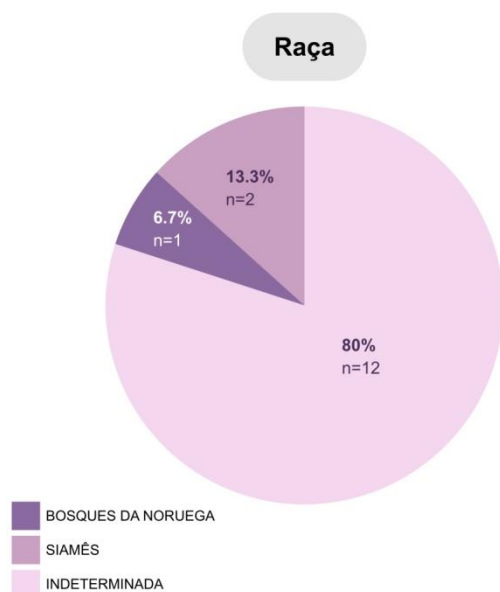


Gráfico 4. Distribuição de raças presentes na amostra.

4.4. Estilo de vida

Quanto ao estilo de vida, a maioria, isto é, 66,7% eram gatos exclusivamente de interior – *indoor* – (n=10) (gráfico 5).

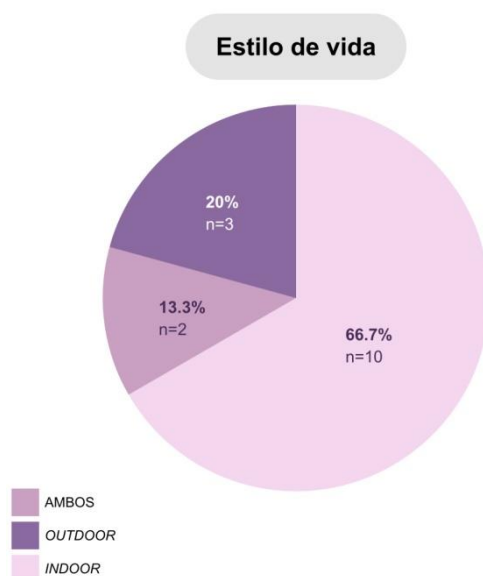


Gráfico 5. Distribuição do estilo de vida dos gatos da amostra.

4.5. Condição corporal

Cerca de 73,3% (n=11) tinham, na opinião do médico veterinário que os atendeu, excesso de peso – tendo em conta que a avaliação da condição corporal não é feita apenas com base no peso vivo do animal (gráfico 6).

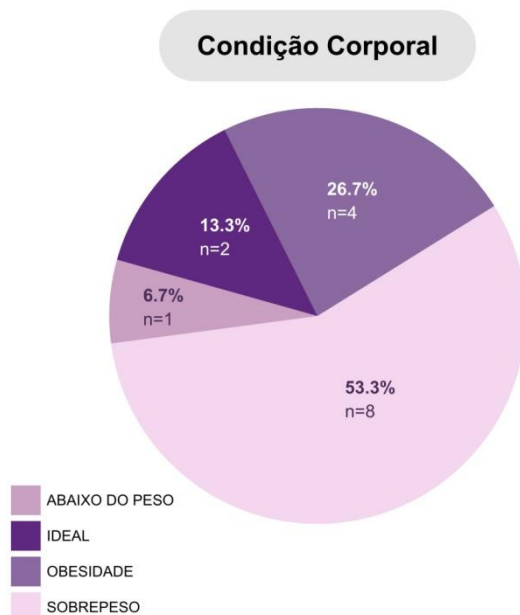


Gráfico 6. Distribuição da condição corporal dos gatos presentes na amostra.

4.6. Estímulo iatrotópico

Os dois principais estímulos iatrotópicos foram a tosse 26,7% (n=4) e a dispneia 13,3% (n=2), salientado que ambos podem estar presentes no mesmo animal 33,3% (n=5) (gráfico 7).

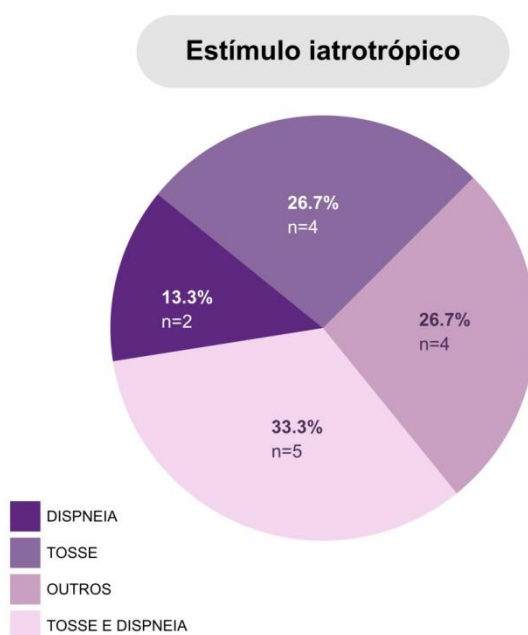


Gráfico 7. Distribuição dos estímulos iatrotópicos presentes na amostra.

4.7. Achados no exame físico de estado geral

No exame físico de estado geral, 60,0% dos gatos (n=9) apresentavam sibilos à auscultação pulmonar, 13,3% (n=2) apresentavam mucosas cianóticas e 20% (n=3) apresentavam sibilos e mucosas cianóticas em simultâneo. Os restantes animais (n=1), isto é, 6,7% não apresentavam alterações no exame físico de estado geral (gráfico 8).

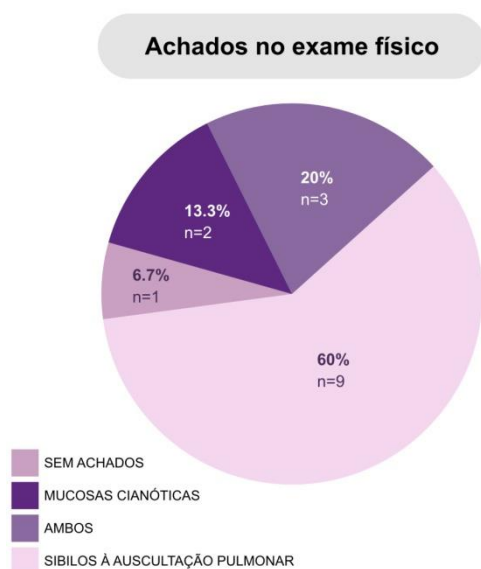


Gráfico 8. Distribuição dos diferentes achados do exame físico.

4.8. Exames complementares de diagnóstico realizados e respetivas alterações

A todos os animais presentes na amostra foram realizadas radiografias torácicas e hemograma. Todos os gatos apresentavam padrão bronco-intersticial/brônquico na radiografia torácica. No hemograma, 60% dos animais (n=9) tinham eosinofilia (gráfico 9). Quanto ao LBA e respetiva citologia, foi realizado em 13,3% dos casos clínicos (n=2) (gráfico 10). Os dois únicos animais que fizeram LBA e respetiva citologia tinham percentagem de eosinófilos superior a 17% e, nestes animais, a eosinofilia das vias aéreas foi acompanhada de eosinofilia periférica. Relativamente ao despiste de parasitas com envolvimento cardio-pulmonar com recurso a técnicas de coprologia, estas provas foram realizadas em 33,3% dos casos (n=5) (gráfico 11). No caso específico da dirofilariose, a realização de prova sorológica específica para o seu diagnóstico foi realizada em 13,3% dos casos (n=2) (gráfico 12).

Hemograma - Eosinofilia

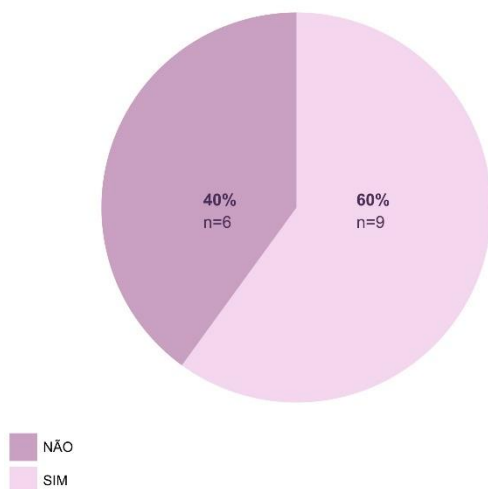


Gráfico 9. Distribuição de gatos com eosinofilia no hemograma.

LBA e respetiva citologia

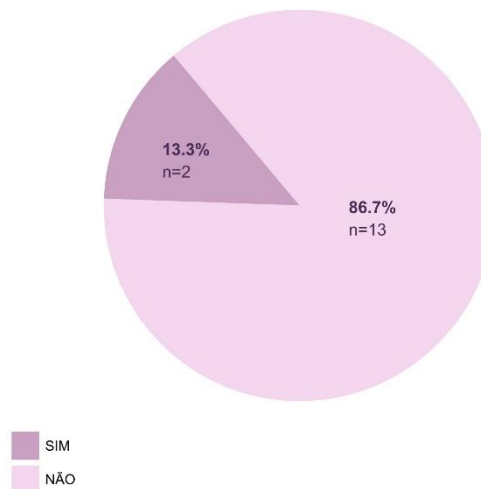


Gráfico 10. Distribuição de gatos a quem foi realizado LBA e respetiva citologia.

Coprologia

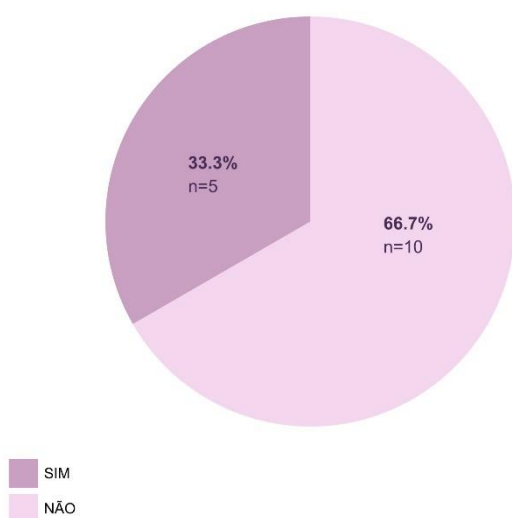


Gráfico 11. Distribuição de gatos a quem foi feito coprologia

Despiste dirofilariose através de sorologia

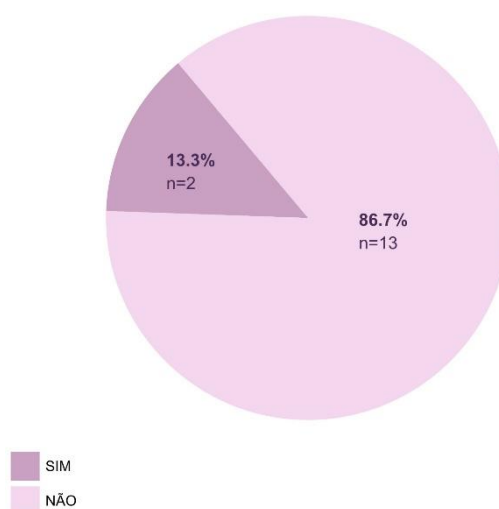


Gráfico 12. Distribuição de gatos a quem foi feito o despiste de *D. immitis*.

4.9. Terapêutica de manutenção instituída

Todos os animais foram medicados com glucocorticoides orais – pelo menos uma vez no decorrer da doença – e, relativamente à utilização da via inalatória para estes fármacos, esta foi utilizada em 26,7% dos casos clínicos (n=4) (gráfico 14). Quanto ao uso de broncodilatadores, estes foram utilizados em 73,3% dos casos (n=11) (gráfico 13) e, quando o foram, 25,0% dos casos (n=2) foi prescrito um broncodilatador de longa ação (gráfico 15). Em 75% (n=3) dos casos em que houve utilização de glucocorticoides para inalação foi associado um broncodilatador (gráfico 16). No que concerne às novas terapêuticas, a ASIT foi aconselhada (e não realizada) em 20,0% dos casos (n=3).

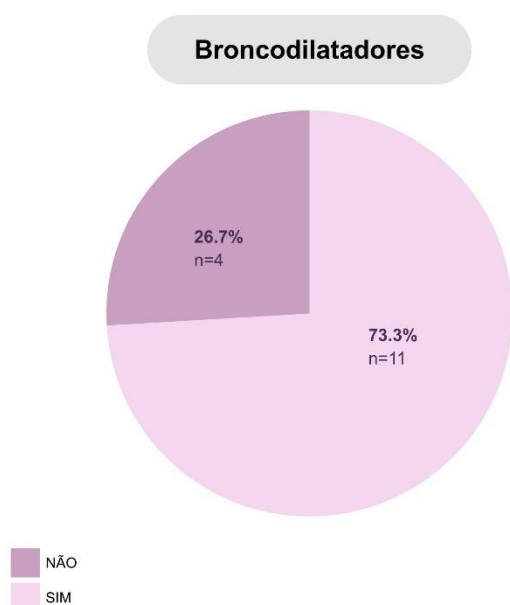


Gráfico 13. Distribuição de utilização de broncodilatadores na amostra.

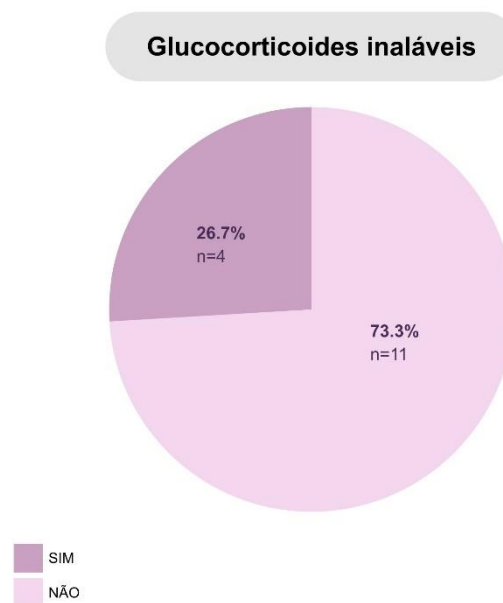


Gráfico 14. Distribuição de utilização de glucocorticoides inaláveis.

Broncodilatadores na terapêutica crónica

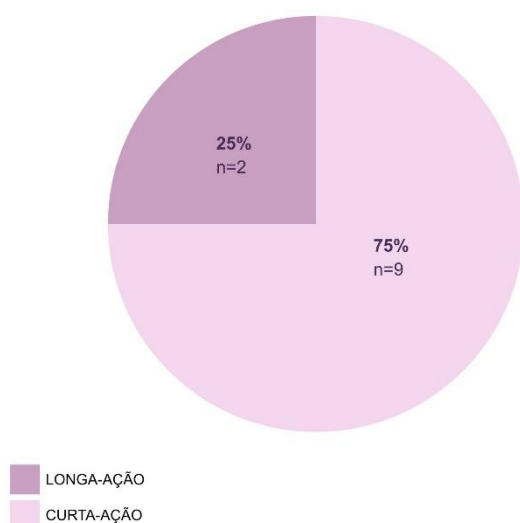


Gráfico 15. Distribuição de tipo de broncodilatadores utilizados na terapêutica crónica.

Associação de broncodilatadores e glucocorticoides inaláveis

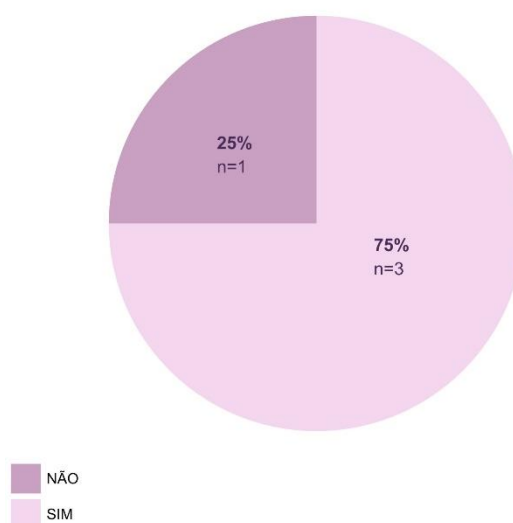


Gráfico 16. Distribuição de utilização de conjunta de broncodilatadores e glucocorticoides inaláveis.

4.10. Discussão geral de resultados

A sintomatologia decorrente da asma, ou de qualquer outra reação alérgica, dependem largamente de vários fatores, nomeadamente: do grau de sensibilização do animal, da quantidade de alérgénio presente e da via de contacto (Callahan et al. 2014; Day and Schultz 2014). No caso de ocorrência natural dos sinais clínicos da asma, a via de contacto é a inalatória. Esta via pode induzir as mais variadas respostas dependendo do estado imunitário do animal e, uma vez mais, da quantidade de alérgénio (Callahan et al. 2014). Isto importa porque torna a apresentação clínica de um gato asmático bastante variável quer nos sintomas e sinais clínicos presentes, quer na intensidade dos mesmos. Estes dados podem ser uma das razões para o facto de esta doença ser considerada subdiagnosticada, para além da eventual falta de sensibilização dos clínicos para a sua presença – neste caso em específico, num universo de 3230 gatos, apenas 15, em teoria, apresentavam história clínica compatível com asma. No entanto, apesar da variedade de quadros clínicos possíveis, a dispneia e a tosse parecem ser os dois principais estímulos iatrotópicos na asma felina.

A broncoconstrição espontânea é uma das principais características da asma felina (Trzil and Reiner 2014) e, em associação com o excesso de muco e mediadores pró-inflamatórios conduz ao aparecimento não só de tosse, mas também de sibilos (Dye and Costa 2004). Sendo estas alterações comuns e importantes da asma felina, ajuda a explicar o porquê de neste estudo os sibilos terem sido um achado frequente no exame físico de estado geral.

Ainda relativamente às alterações detetadas ao exame físico, faz sentido as mucosas cianóticas terem sido frequentes já que, a dispneia – sinal típico de *stress* respiratória e consequentemente, hipoxia (Tilley and Smith Jr. 2016)– foi um dos principais estímulos iatrópicos.

Embora os parasitas com envolvimento cardiorrespiratório, incluindo a dirofilariose felina, sejam um diagnóstico diferencial importante de asma felina, as provas necessárias para o seu despiste não foram realizadas com a frequência expectável, talvez devido à baixa sensibilidade dos clínicos para a dirofilariose felina (Ettinger and Feldman 2018). Portugal é um país endémico e, tem-se vindo a verificar nos últimos anos um aumento dos níveis de prevalência, não só no nosso país, mas em toda a Europa do sul (Meireles et al. 2014). Este aumento do número de casos pode dever-se, para além de outros fatores, ao aquecimento global – que tornam as condições ambientais mais favoráveis à reprodução dos culicídeos em regiões que no passado não era possível – e ao aumento das resistências aos inseticidas, que tornam o controlo do vetor biológico mais difícil (Meireles et al. 2014). Por estes motivos e, apesar de o gato ser considerado um hospedeiro acidental e com baixa suscetibilidade de infeção por este parasita, a dirofilariose como diagnóstico diferencial em gatos com sintomatologia cardiorrespiratória não deve ser subvalorizada. No entanto, este assunto é controverso e há quem defenda que a verdadeira utilidade na distinção entre a asma e a parasitose por *D. immitis* é diminuta, isto porque a realização de tratamento adulticida com melarsomina não é realizado de forma rotineira nos gatos como nos cães e, por isso, o tratamento passa pela administração de glucocorticoides (Rishniw 2017). Em teoria, nestes casos, a corticoterapia poderia vir a ser descontinuada quando os parasitas tiverem morrido, contudo, determinar esse momento é difícil (Rishniw 2017). Em termos de prognóstico, também não há muitos benefícios, já que ambas as doenças podem conduzir a morte súbita – embora ocorra mais raramente na asma – e por isso, não acresce grande informação a dar ao tutor por parte do médico veterinário (Rishniw 2017). Porém, apesar disto ser válido, a não distinção entre asma e a dirofilariose impede a implementação de terapêuticas com menos efeitos secundários, como por exemplo, a ASIT

Quanto à imagiologia, apesar de 23% dos animais asmáticos poderem ter radiografias torácicas sem alterações (Reinero 2011), nesta amostra, a totalidade dos animais apresentavam alterações radiográficas típicas de asma felina. Importa reforçar, que a avaliação radiográfica é subjetiva tendo o observador um papel preponderante (Venema and Patterson 2010). Ainda sobre os exames complementares de diagnóstico, a eosinofilia periférica é uma alteração frequente nestes animais e, não raras vezes, é acompanhada de eosinofilia das vias aéreas (Johnson 2014). Neste estudo, os animais sujeitos a LBA e respetiva citologia tinham eosinofilia periférica e das vias aéreas. A contenção de custos é

uma realidade na prática clínica veterinária em Portugal, sendo, muito provavelmente a razão para o reduzido número de animais submetidos a LBA neste estudo, apesar de ainda ser considerado o mais próximo do “*gold-standard*” para a asma felina em medicina veterinária (Trzil and Reiner 2014).

Na medicina humana, as diferenças anatómicas existentes entre os dois géneros, tornam as mulheres mais predispostas ao desenvolvimento deste tipo de patologia (Zhang and Zein 2019). E, na medicina veterinária, no caso da particular asma felina, parece acontecer o mesmo (Tilley and Smith Jr. 2016). Neste estudo, os resultados obtidos vão de encontro a estas informações. No entanto, a razão pela aparente predisposição das fêmeas para a asma felina é ainda desconhecida.

A grande maioria dos animais presentes na amostra teve o início da sintomatologia clínica entre os 4 e 5 anos de idade, referida por vários autores como idade média de surgimento de sintomas (Trzil and Reiner 2014; Ettinger and Feldman 2018). A presença na amostra de animais com idade bastante superior a este intervalo, pode ter como causa o desmerecimento por parte do tutor a sintomas mais ligeiros e, que com o passar do tempo, se foram agravando tendo sido, nesta altura, notada pelos tutores do animal.

A raça siamesa, neste estudo, não teve grande representatividade, não se sobrepondo a qualquer outra raça. Como já aqui foi referido, a real predisposição dos gatos da raça siamesa para a asma felina tem sido posta em causa por alguns autores (Little 2015).

Quanto ao estilo de vida, maioria dos animais presentes na amostra era exclusivamente indoor e, este facto, poderá ter como explicação a diminuição ou ausência de exposição a microrganismos essenciais à constituição do microbioma que é, como já abordado anteriormente, crucial para um correto desenvolvimento do sistema imunitário (Scudellari 2017).

A esmagadora maioria dos gatos deste estudo tinham condição corporal acima da considerada ideal. Este facto é importante porque, à semelhança do que acontece no Homem, o excesso de peso pode, muito frequentemente, influenciar negativamente o decurso da doença (Johnson 2014; Muhrer 2018). Por esse motivo, deve ser um dado a ter em conta de modo a implementar terapêuticas não farmacológicas adjuvantes na tentativa de minimizar a presença de fatores de risco.

A terapêutica inalatória com glucocorticoides tem muito menos efeitos secundários quando comparado com a terapêutica oral (Leemans et al. 2012) – poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia, atrofia cutânea, aumento de peso, má cicatrização e imunossupressão (Nelson and Couto 2014). No entanto, apesar disso, apenas uma pequena percentagem dos

animais deste estudo foi medicado com glucocorticoides para inalação. Para além disso, sabe-se das inúmeras vantagens da associação de broncodilatadores e glucocorticoides para inalação, como o proprionato de fluticasona (Leemans et al. 2012; Johnson 2014). Porém, neste estudo, foi muito pouco frequente a utilização conjunta destes fármacos. Ainda sobre os broncodiladores e, muito provavelmente por falta de informação, grande parte dos médicos veterinários que prescreveram terapêutica crónica com broncodilatadores, continua a preferir broncodilatadores de curta duração, como o salbutamol. A utilização continuada destes fármacos está associada à acumulação pulmonar de moléculas com ação pró-inflamatória e broncoconstritiva (Trzil and Reiner 2014). No que toca às novas terapêuticas, nenhum dos animais presentes na amostra foi tratado com recurso a imunoterapia. Tal como os exames complementares de diagnóstico mais avançados, a ASIT está associada a preços mais elevados e, talvez por isso, este resultado. Por este motivo, nenhum animal fez testes intradérmicos ou medição sérica de IgE alérgico-específicas – provas cruciais para a identificação dos alérgenos envolvidos na doença e necessário para a realização da ASIT (Reiner et al. 2006). Porém, foram incluídos no estudo a quantos animais foi aconselhado este tipo de terapêutica – mesmo que não tenha sido realizado – e, somente a 3 animais foi proposto a implementação desta terapêutica, a única, para já, em medicina veterinária com potencial curativo e sem efeitos adversos descritos (Reiner et al. 2006).

5. Casos clínicos selecionados e sua discussão

A escolha destes 3 casos para ilustrar a temática em questão não foi aleatória, mas baseada numa maior diversidade quanto à história clínica e, em alguns casos na abordagem diagnóstica e terapêutica e, por essa razão, tornam mais variada a discussão aqui presente. A não introdução dos restantes casos deve-se ao facto de serem ou semelhantes aos aqui apresentados e/ou terem histórias clínicas mais incompletas. Assim sendo, considerou-se que não acrescentariam dados pertinentes a esta discussão.

5.1. Caso clínico 1: “O gato sénior com quadro alérgico generalizado”

Identificação do paciente: “Gato 1”, macho castrado de raça indeterminada, 15 anos, habita exclusivamente no interior atualmente e 5.5 Kg de peso vivo.

História Clínica: Aos 8 anos de idade surgiu à consulta, com corrimento nasal esverdeado bilateral, taquipneico, com sibilos e aumento do murmúrio vesicular à auscultação pulmonar – restante exame físico de estado geral sem qualquer alteração digna de registo. Apesar da taquipneia, animal não estava numa crise asmática e por isso foi realizada, sem estabilização prévia, uma radiografia torácica onde era visível um padrão bronco-intersticial bastante marcado. Foi prescrito pradofloxacina, suspensão oral, na dose 3 mg/Kg SID, durante 7 dias,

e um broncodilatador, a aminofilina, na dose 5mg/Kg BID, durante 10 dias. Foi sugerido ao tutor que fosse realizado um LBA – e respetiva citologia e cultura bacteriana – caso o quadro clínico não sofresse melhorias com a terapêutica aplicada. Apesar de o animal ter melhorado com esta primeira abordagem, durante cerca de 2 anos, o gato apresentava sintomatologia respiratória de forma cíclica, que respondia de forma positiva ao tratamento prescrito, que consistia, geralmente, em antibioterapia oral (doxiciclina – na dose de 5 mg/Kg BID –, azitromicina – na dose de 5 a 10 mg/Kg uma vez ao dia (SID) – ou ainda, amoxicilina com ácido clavulânico – na dose de 12.5 a 25 mg/Kg BID), prednisolona oral, na dose 1 mg/Kg BID, durante um curto período de tempo, seguido ou não de desmame (a prescrição de glucocorticoides orais foi realizada na terceira consulta do animal pelo mesmo estímulo iatrotrópico) e aminofilina na dose já referida. Em todos estes episódios foram realizadas radiografias torácicas, onde o padrão bronco-intersticial era constante apesar das ligeiras melhorias detetadas quando medicado. Apesar de ter sido várias vezes aconselhado a realização de um LBA, o tutor mostrou-se relutante à sua realização devido ao risco anestésico inerente.

Aos 10 anos de idade, foi realizado um hemograma, cujos resultados revelaram eosinofilia (4800 células/ μ L). Nesta mesma altura, o animal revelou alterações dermatológicas, nomeadamente, prurido associado a alterações alimentares (animal desparasitado, sem sinais de otite e não ocorreram quaisquer alterações no ambiente onde este se encontrava inserido), que não melhorava com a utilização de anti-histamínicos (cetirizina na dose 5 mg/Kg *per os* BID), mas sim com a utilização de corticoterapia oral, isto é, prednisolona na dose 1 mg/Kg BID, durante um curto período de tempo, seguido ou não de desmame, e ração hipoalergénica. Contudo, estas alterações dermatológicas e ocorrência de episódios agudos de prurido foram constantes ao longo de vários anos, talvez porque a adesão à terapêutica por parte do tutor era mínima, incluindo a alimentação do animal à base de comida caseira. Por vezes, associados a estes sinais dermatológicos, o gato surgia com sinais típicos de conjuntivite, solucionada com a aplicação tópica de antibiótico (oxitetraciclina, TID durante 7 dias) e amoxicilina com ácido clavulânico, via oral, na dose já aqui referida.

Aos 12 anos de idade, em mais um dos episódios agudos de doença respiratória, foi sugerido a implementação de terapêutica inalatória – proprionato de fluticasona 250 μ g, 1 bombada BID durante 5 dias, seguido de um período de 10 dias com utilização SID –, para além da antibioterapia já previamente descrita. Todavia, o tutor não foi capaz de realizar a terapêutica inalatória.

De salientar que em todas as vezes que foi realizada corticoterapia oral, foi concomitantemente prescrito famotidina na dose 1 mg/Kg BID com a mesma duração da restante medicação oral.

Discussão: Tendo em conta o quadro clínico respiratório apresentado inicialmente, para além da asma felina, outros possíveis diagnósticos são infeção respiratória inferior, bronquite crónica, neoplasia e parasitas com envolvimento cardiopulmonar como o *Aelurostrongylus abstrusus*, *Dirofilaria immitis* e *Toxocara cati*.

Não há informação prévia acerca de história de problemas respiratórios semelhantes antes dos 8 anos de idade e, por isso, não é possível saber se somente nesta idade a doença se começou a manifestar.

O “Gato 1” apresentava outros sinais de quadro alérgico generalizado, para além da asma felina, nomeadamente, enteropatia crónica que, acredita-se, que tenha como causa a perda de tolerância imunológica face à microbiota intestinal normal, assim como, uma reação anómala aos antigénios presentes nos alimentos (Ettinger and Feldman 2018). Apesar da suspeita, não foram realizadas as provas necessárias para obter o diagnóstico definitivo, como por exemplo, a implementação de uma dieta de eliminação seguida de um teste de provocação (Nelson and Couto 2014). A dermatite atópica é causada habitualmente por três tipos de alérgenos: os presentes nos pólenes, os ácaros e os fungos (Scott et al. 2001), para além de, em muitos casos – e que parece verificar-se neste caso em particular – estes animais podem ter algum grau de intolerância ou alergia alimentar (Ettinger and Feldman 2018). Em alguns casos, a implementação de uma dieta hipoalergénica é o suficiente para controlar a doença (Ettinger and Feldman 2018).

Para além dos exames realizados, isto é, da radiografia torácica – cujas alterações detetadas eram compatíveis com asma felina –, do hemograma, e do LBA que foi aconselhado, para que o diagnóstico definitivo de asma felina pudesse ter sido alcançado, deveriam ter sido realizados exames coprológicos, como a flutuação fecal e o método de Baermann (Dye and Costa 2004), e testes sorológicos, nomeadamente ELISA para deteção de anticorpos contra *D. immitis* (Nelson and Couto 2014) – nos gatos a deteção de antigénio está frequentemente associado a falsos-negativos (Meireles et al. 2014) – que permitissem descartar a presença de parasitas com envolvimento cardiopulmonar, isto porque, para além de poderem ser responsáveis por um quadro clínico semelhante, a eosinofilia periférica pode advir deste tipo de parasitoses (Johnson 2014). Mais ainda, tendo em conta o possível quadro alérgico generalizado apresentado, poderia ter sido feita a medição sérica de IgE alérgénio-específicas que, para além de ser mais fidedigno em gatos (Scott et al. 2001; Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M. Spinka, et al. 2009), é possível ser feita sem qualquer sedação

do animal, que neste caso em específico, parece ser uma preocupação acrescida do tutor. Por este último motivo, a realização de uma broncoscopia, apesar de aconselhável em casos de doença respiratória crônica (Johnson 2014), seria também recusado pelo tutor. Porém, para além desta desvantagem – a necessidade de sedar o animal – a broncoscopia, e também o LBA, podem induzir broncoespasmo, podendo agravar a situação clínica do animal (Dye and Costa 2004; Heller et al. 2014). No que toca aos mais recentes métodos de diagnóstico disponíveis, a realização de provas pulmonares – possíveis de realizar com os animais acordados – como o TBFVL e o BWBP, poderiam ter sido uma ferramenta útil. Todavia, tão ou mais importante do que a realização de exames complementares de diagnóstico adequados, é a anamnese (Ettinger and Feldman 2018), que neste caso, parece incompleta. Nenhum dos médicos veterinários que consultaram o “Gato 1” questionou o tutor acerca da presença de eventuais fatores exacerbantes da asma felina, tais como ambientadores, fumo do tabaco – considerado no Homem como o mais importante (Cheung Wong and Farne 2020) – e lareira e o pó da caixa de areia (Reinero et al. 2009), na tentativa de associar os episódios agudos de doença à exposição a estas substâncias e, se tal se verificasse, aplicar medidas para diminuir a sua ocorrência dos mesmos. Minimizar a exposição aos alérgenos é também uma medida fundamental, nomeadamente os HDM – dado serem causa frequentemente do problema tanto no Homem como no gato –, e, por isso, aquando da suspeita de um quadro de asma felina, medidas como limpeza frequente, diminuição do teor de humidade do ambiente, lavagem regular das roupas de cama e remoção de tapetes e mobílias estofadas deveriam ter sido aconselhadas (Muhrrer 2018). Uma vez que o ambiente tem elevada influência nos sinais clínicos de um gato asmático ((Reinero et al. 2006), o facto de a ocorrência dos episódios agudos do “Gato 1” ser cíclica, provavelmente sazonal, deveria ter sido um dado clínico mais explorado, como por exemplo, quando a doença fosse estabilizada, descontinuar o tratamento no outono e verificar se a doença se mantinha estável na primavera.

Quanto à terapêutica instituída, a antibioterapia, quando aplicada deve ser dirigida, sendo por isso indicado a realização de cultura e TSA (Ettinger and Feldman 2018). No entanto, neste caso, a cultura e antibiograma do LBA não foi possível, todavia, poderia ter sido realizado cultura e antibiograma do corrimento nasal, apesar de não ser o ideal, uma vez que os microrganismos presentes na cavidade nasal não serem, muito provavelmente, os responsáveis pela infeção respiratória inferior. Para além disto, importa dizer que, apesar de o animal ter melhorado após a sua administração, a pradofloxacina, deve ser reservada a casos onde cultura e TSA tenham sido realizados e, mais ainda, que os antibióticos de primeira e segunda linha tenham sido usados mas não tenham tido o efeito pretendido (Ramsey 2017). Para além disso, as normas de orientação recentes de antibioterapia, não

aconselham, no gato, a utilização de fluoroquinolonas de forma empírica neste tipo de situações (Lappin et al. 2017). A amoxiciclina+ácido clavulânico e a doxiciclina são os antibióticos a utilizar empiricamente nas infeções respiratórias (Lappin et al. 2017). A azitromicina tem um espectro de ação semelhante aos β -Lactâmicos e, pode ser útil no tratamento de doenças do trato respiratório (Ramsey 2017). Contudo, as normas de orientação atuais aconselham a sua utilização, sobretudo, quando há fortes suspeitas de envolvimento de *Mycoplasma spp.* (Lappin et al. 2017). O uso de glucocorticoides orais, nomeadamente os de curta duração, como a prednisolona, na dose 1-2 mg/Kg BID (Ettinger and Feldman 2018), são a base do controlo inicial da asma felina (Venema and Patterson 2010). Apesar disto, somente na terceira consulta deste animal por razões do foro respiratório, e com sintomatologia sugestiva de asma felina, foi instituída corticoterapia. A duração da terapêutica está amplamente dependente da gravidade da doença e, por isso, a abordagem deve ser individual – muitas vezes até que o controlo da doença seja atingido (Johnson 2014). Neste caso, a duração da terapêutica foi variável, muitas vezes não respeitada pelo tutor e, talvez por isso, a doença nunca pode ser considerada controlada. O broncodilatador utilizado várias vezes neste caso, a aminofilina, está aconselhado, apesar de menos potente, em casos de emergência 2-5 mg/Kg diluído IV (Ramsey 2017) e a sua administração pode ser mantida a uma taxa de infusão constante (Ettinger and Feldman 2018). Apenas 1 dos 5 médicos veterinários que consultou este animal, e 4 anos após o diagnóstico presuntivo inicial de asma felina, aconselhou a terapêutica inalatória com proprionato de fluticasona – num período de cerca de 15 dias –, apesar de esta terapêutica, juntamente com um β_2 -agonistas adrenérgicos de longa ação, como o salmeterol, para toda a vida, serem considerados o pilar do tratamento para a asma moderada, quer em medicina veterinária (Leemans et al. 2012), quer em medicina humana (Global Initiative for Asthma 2010). Relativamente à dose de proprionato de fluticasona, sabe-se que há eficácia idêntica nas doses 44 μ g, 110 μ g e 200 μ g BID no controlo da eosinofilia das vias aéreas e, por isso, a dose utilizada neste caso é considerada eficaz (Reinero 2011; Trzil and Reinero 2014). No entanto, a eficácia destas doses foi avaliada com utilização simultânea de β_2 -agonistas adrenérgicos de longa ação. Neste caso clínico, o tutor não foi capaz de implementar este tipo de terapêutica, talvez por desconhecimento de como o fazer, uma vez que não há informação disponível acerca da realização ou não de demonstração da técnica de utilização dos dispositivos para terapêutica inalatória. Na medicina humana, a educação – relativamente à correta utilização do MDI e informação acerca da medicação, incluindo efeitos adversos – do paciente é considerado o fator mais importante para a eficácia do tratamento instituído (Cheung Wong and Farne 2020). Na medicina veterinária, a educação do tutor deverá assumir importância semelhante, já que para que a terapêutica seja eficaz é necessário que os tutores coloquem corretamente a máscara e que esta seja, dentro do possível, confortável (Johnson 2014). Se tal não acontecer, há

comprometimento na absorção dos fármacos à semelhança do que acontece quando há broncoconstrição ou excesso de muco (Johnson 2014). A não realização de exames como a medição sérica de IgE alérgico-específica, ou outras provas como os testes intradérmicos, impossibilitou a sugestão ao tutor e possível realização posterior de ASIT, uma vez que a identificação do(s) alérgico(s) envolvido(s) é imprescindível para a aplicação desta terapêutica (Reinero 2011; Trzil and Reinero 2014). Poderiam ter sido aconselhados, para além da diminuição de exposição a possíveis fatores exacerbantes, a aplicação de outras medidas, nomeadamente: limpeza frequente, diminuição do teor de humidade do ambiente, lavar as roupas da cama regularmente e remover todos os tapetes e mobílias estofadas (Muhler 2018). Para além disso, nenhum médico veterinário aconselhou a perda de peso como medida adjuvante, e é sabido, da medicina humana e veterinária, que o excesso de peso pode promover um agravamento do quadro clínico, uma vez que pessoas/animais obesos têm menor expansão pulmonar e, conseqüentemente, menor volume torácico e ainda um aumento do esforço respiratório (Johnson 2014; Muhler 2018). O uso de ácidos gordos ómega-3, poderia ter sido sugerido, uma vez que aparenta ter algum benefício como tratamento adjuvante na asma felina, para além dos benefícios já conhecidos na dermatite atópica e, que neste caso, também seria positivo (Trzil and Reinero 2014).

Quanto à utilização de protetores gástricos, neste caso a famotidina, um antagonista dos recetores Histamina – 2 (Ramsey 2017), sabe-se que não há benefício na utilização deste tipo de fármacos como medida profilática para úlceras gastrointestinais por utilização de glucocorticoides (Marks et al. 2018).

5.2. Caso clínico 2: “O gato com vírus da imunodeficiência felina”

Identificação do paciente: “Gato 2”, macho castrado de raça indeterminada, 3 anos, habita exclusivamente no interior atualmente e 4.5 Kg de peso vivo.

História Clínica: Aos 6 meses de idade, na altura da primovacinação, foi diagnosticado com o vírus da imunodeficiência felina (*feline immunodeficiency virus* – FIV). Nesta altura, tutor referiu sintomas semelhantes a *gagging*.

Aos 2 anos de idade surgiu, pela primeira vez, à consulta com sinais do foro respiratório, para além de aumento de frequência do *gagging*, algo já previamente referido pelo tutor. Animal apresentava-se com taquipneia, sem tosse nem espirros e, à auscultação pulmonar, aumento do murmúrio vesicular – restante exame físico de estado geral normal. Foi ainda possível perceber, através da anamnese, que os tutores usavam frequentemente velas aromáticas ou outro tipo de ambientadores em casa, para além de mudarem várias vezes por semana a areia da liteira. Foi realizada uma radiografia torácica onde foi detetado um padrão

bronco-intersticial e aplanamento da cúpula diafragmática. O diagnóstico presuntivo realizado na altura foi de asma felina com infecção secundária e, por isso, na consulta, foi medicado com metilprednisolona na dose 1.5 mg/Kg IM e, o tratamento prescrito foi: doxiciclina, *per os*, 5 mg/Kg BID durante 10 dias, prednisolona, *per os*, na dose de 1 a 2 mg/Kg BID 3 dias e SID 6 dias. Foi prescrito também tratamento inalatório, nomeadamente salbutamol 100 µg 1 bombada BID 4 dias e SID 10 dias e proprionato de fluticasona 250 µg 1 bombada BID durante 3 semanas e SID 2 semanas – foi alertado para que a ordem de administração fosse esta. Foi recomendado aos tutores removerem do ambiente onde o animal estava inserido qualquer tipo de fator exacerbante – pó, fumos ou ambientadores – para além de indicação de medidas adjuvantes, tal como o controlo do peso. No entanto, estas recomendações não foram respeitadas e, por isso, 3 dias depois – e após a introdução de um novo ambientador em casa – animal sofreu agravamento do quadro clínico apesar da terapêutica. O tratamento foi mantido, à exceção da corticoterapia oral, que foi prolongada por mais alguns dias. Cerca de 2 meses depois, animal teve uma nova agudização do quadro clínico e o tutor reiniciou tratamento inalatório na tentativa de reverter a situação, mas sem sucesso. O “Gato 2” apresentava respiração abdominal, taquipneia e, à auscultação pulmonar aumento do murmúrio vesicular – restante exame físico normal. A abordagem terapêutica foi a mesma da crise anterior (à exceção da antibiótoterapia). Todavia, os tutores, mais uma vez, não respeitaram as indicações terapêuticas, nomeadamente o tratamento inalatório, e, por isso, menos de 1 mês depois, animal surgiu à consulta com sinais evidentes de esforço respiratório, isto é, com dispneia inspiratória, taquipneia e aumento do murmúrio vesicular à auscultação pulmonar – restante exame físico de estado geral sem qualquer alteração digna de registo. Ficou internado para ser estabilizado e permanecer sob vigilância. Foi medicado com metilprednisolona, na dose 1.5 mg/Kg IM, e butorfanol, na dose 0.05 mg/Kg IM e colocado na jaula de O₂. Quando a situação clínica do animal foi considerada estável, foi realizado uma radiografia torácica onde, mais uma vez, foi visível o padrão bronco-intersticial e aplanamento da cúpula diafragmática. Cerca de 24 horas depois teve alta com o mesmo plano terapêutico do episódio anterior. Durante um período de aproximadamente 4 meses, animal teve vários episódios agudos da doença, muitas vezes associado à interrupção da terapêutica ou à exposição a fatores exacerbantes. Em todos estes episódios, a abordagem terapêutica foi semelhante, quer a abordagem de emergência quer a crónica, à exceção do aumento do período de corticoterapia oral para um período de cerca de 1 mês (incluindo o desmame) e manutenção da terapêutica inalatória de forma crónica – proprionato de fluticasona 250 µg e salbutamol 100 µg – ou seja, após um período de cerca de 1 mês a ser feito BID, foi mantido dia sim, dia não para toda a vida – e foi demonstrada a técnica da terapêutica inalatória. Os exames necessários para descartar a presença de parasitas com envolvimento cardiopulmonar – flutuação fecal, método de Baermann e testes sorológicos para *D. immitis*

– foram realizados e os resultados foram negativos. Para além disso, em vários destes episódios, foi sugerido ao tutor a realização de testes intradérmicos para a possível deteção dos alérgenos envolvidos na doença. Foram também propostos, e realizados, vários hemogramas, cuja única alteração detetada foi o aumento do hematócrito (48%). Em todas estas agudizações foram realizadas radiografias torácicas, cujas alterações presentes eram semelhantes às já previamente descritas. A doença permaneceu controlada cerca de 6 meses e, após esse período, animal teve uma crise asmática grave – posição ortopneica, dispneia, taquipneia, sibilos e aumento do murmúrio vesicular à auscultação pulmonar. Medicado com metilprednisolona e butorfanol e internado 24h para estabilização – incluindo oxigenoterapia em jaula – e vigilância. Foi realizada uma radiografia torácica, onde era visível um padrão bronco-intersticial exuberante. Durante o internamento, gato teve temperatura de cerca de 39.8°C e anorexia. Nesta altura, a ficha clínica do animal foi consultada com atenção e verificado que animal já havia sido diagnosticado com FIV. Dado ser um gato FIV positivo sujeito variadíssimas vezes a corticoterapia em dose imunossupressora, houve suspeita de infeção por *Mycoplasma spp.*. Foi realizado um hemograma, cujo resultado revelou neutrofilia com desvio à esquerda, linfopenia, trombocitopenia e ligeiro aumento do hematócrito, e iniciada a antibioterapia com marbofloxacin na 2 mg/Kg, IV, SID. Animal revelou melhorias e teve alta com a seguinte medicação: marbofloxacin 2 mg/Kg, *per os*, SID 10 dias, prednisolona e terapêutica inalatória igual à que já havia sido prescrita anteriormente.

À semelhança do caso anterior, em todas as vezes que foi realizada corticoterapia oral, foi concomitantemente prescrito famotidina na dose 1 mg/Kg BID com a mesma duração da restante medicação oral.

Discussão: Os diagnósticos diferenciais, tendo em conta a apresentação clínica inicial do animal, são a asma felina, bronquite crónica, infeção respiratória inferior e parasitas com envolvimento cardiopulmonar como o *Aelurostrongylus abstrusus*, *Dirofilaria immitis*, e *Toxocara cati* e neoplasia.

Para além da radiografia torácica realizada, cujas alterações detetadas eram compatíveis com asma felina, deveria ter sido proposto a realização LBA para citologia e cultura. Para além de ser considerado o mais próximo do “gold-standard” para o diagnóstico de asma felina (Reinero 2011), neste caso teria sido particularmente importante, porque ao contrário do que seria expectável, nos vários hemogramas que foram feitos ao longo deste caso, em nenhum o animal apresentou eosinofilia periférica que pode ser, como é sabido, indicador da eosinofilia das vias aéreas (Johnson 2014). Nos hemogramas realizados, o hematócrito tinha um ligeiro aumento, que pode, apesar de raro, ser consequência da hipoxia crónica (Dye and Costa 2004). Para além disso, dada a suspeita de infeção secundária aquando da primeira

agudização, a cultura poderia ter confirmado essa suspeita. Porém, a realização de um hemograma nessa altura talvez fosse o mais adequado, dado ser o primeiro episódio de doença e poder, em teoria, permitir o diagnóstico de uma infecção de forma menos invasiva. Já no último episódio agudo de doença, aquando da suspeita de infecção por *Mycoplasma spp.*, poderia ter sido confirmada com a realização de provas não invasivas, nomeadamente, através de PCR (Greene 1999). De salientar, que um dos principais achados clínico-patológicos de infecção por esta bactéria nos gatos é a anemia – hematócrito de 20% ou menos (Greene 1999) – e o “Gato 2” nunca teve anémico.. Ainda relativamente ao diagnóstico, foi necessária a ocorrência de vários episódios agudos de doença, e muito tempo após o diagnóstico presuntivo de asma felina, para serem realizados os exames necessários para descartar a existência de parasitas com envolvimento cardiopulmonar com eventual responsabilidade no quadro clínico apresentado. Outras opções, seriam a broncoscopia (Ettinger and Feldman 2018) ou as PFP, sendo estas últimas particularmente benéficas porque não requerem sedação do animal (Dye and Costa 2004). Somente após mais de três episódios agudos sucessivos foi sugerido a realização de testes intradérmicos. Todavia, apesar de em teoria poderem ser utilizados para a identificação dos alérgenos envolvidos na doença, não são considerados o melhor método para o fazer, sendo ultrapassados pela medição sérica de IgE alérgeno-específicas (Scott et al. 2001; Lee-Fowler, Cohn, DeClue, Christine M. Spinka, et al. 2009) . Neste caso em específico, a não identificação dos alérgenos envolvidos impossibilitou a aplicação da ASIT, que seria particularmente benéfico neste caso, dado que a corticoterapia não ser a melhor opção terapêutica para um animal FIV positivo (Reinero et al. 2006). Um estudo realizado recentemente, demonstrou que o uso de fármacos com potencial imunossupressor, nomeadamente a ciclosporina A e a prednisolona, em animais FIV positivo promove o aumento dos níveis de Interleucina-8 (IL-8), que é uma interleucina pró-inflamatória, cujo aumento tem um efeito estimulador importante na replicação do vírus (Miller et al. 2019). Por este motivo, o uso continuado de prednisolona, em doses imunossupressoras, no “Gato 2” pode ter acelerado a progressão da síndrome causado pelo FIV. Importa dizer, que neste caso em particular, o facto de o animal ter sido avaliado por vários veterinários diferentes – e sem conhecimento total da história clínica do animal – fez com que a abordagem ao animal não fosse integrada, isto é, tivesse em conta todas as morbilidades que acometam o animal, nomeadamente, a asma e o FIV.

A estabilização do animal foi feita de forma correta, em particular no que toca ao método escolhido para a oxigenoterapia, a jaula, já que é considerado o melhor porque fornece um nível de oxigénio constante, para além de ser o menos stressante possível para o animal (Johnson 2014). No entanto, a dose de butorfanol utilizada é a descrita como antitússica nos cães, mas não nos gatos, uma vez que este efeito do butorfanol não está descrito nesta

espécie (Fallis 2013; Ramsey 2017). No que toca a terapêutica de controlo, a implementação de terapêutica inalatória (glucocorticoides e broncodilatadores simultaneamente) de forma crónica está aconselhada mesmo nos casos moderados da doença (Leemans et al. 2012) – neste caso, apesar da medicação, o número de exacerbações foi elevado pelo que a doença se encontrava num estadio considerado grave (Global Initiative for Asthma 2010). No entanto, neste caso, foi necessário a ocorrência de várias crises asmáticas para que a terapêutica inalatória fosse mantida de forma crónica. Contudo, nem assim a doença foi controlada e a razão para que isso ter acontecido pode dever-se ao broncodilatador utilizado, o salbutamol. Os β_2 -agonistas adrenérgicos de curta ação estão indicados para situações em que há necessidade de alívio imediato (Cheung Wong and Farne 2020). Para a terapêutica crónica, os β_2 -agonistas adrenérgicos de longa ação, como o salmeterol, são a melhor opção, uma vez que os β_2 -agonistas adrenérgicos de curta ação estão associados à acumulação pulmonar de moléculas que, aparentemente, têm ação pró-inflamatória e broncoconstritiva (Reinero 2011; Trzil and Reinero 2014). Apesar disto, aquando da implementação da terapêutica inalatória crónica, houve um aumento considerável até à próxima crise asmática (6 meses). Para além disso, várias foram as vezes que a duração da corticoterapia oral não respeitou o período necessário até que a medicação inalatória surtisse efeito, isto é, cerca de 2 semanas (Little 2015). A demonstração da forma como esta técnica deve ser feita é considerado um fator crucial para a adesão e eficácia da mesma, no entanto, vários médicos veterinários não o fizeram (Cheung Wong and Farne 2020). Relativamente à antibioterapia realizada, a doxiciclina é dos antibióticos mais comumente utilizados quando o assunto são infeções do trato respiratório nos felinos (Ettinger and Feldman 2018) – idealmente o tratamento antimicrobiano só deve ser aplicado após cultura e respetivo TSA (Ettinger and Feldman 2018). A duração da mesma deve ser cerca de 3 a 4 semanas (Ramsey 2017) e, neste caso, a terapêutica teve duração de cerca de 10 dias. A utilização de antibióticos como a marbofloxacin deve ser mais cautelosa, já que apesar de esta bactéria ser, em teoria, sensível a esta fluoroquinolona, este fármaco deverá estar reservado para situações em que a sensibilidade ao mesmo esteja confirmada e os antibióticos de primeira e segunda linha não tenham sido eficazes (Ramsey 2017). Ainda assim, em animais imunodeprimidos, o uso de antibióticos bactericidas é, muitas vezes, preferível quando comparado com o uso de antibióticos bacteriostáticos, uma vez que, neste último caso, o papel do sistema imunitário é importante e, que em gatos com FIV, se encontra, geralmente, com défices graves de funcionamento (Greene 1999).

5.3. Caso clínico 3: “O gato com acesso ao exterior e quadro típico de asma felina”

Identificação do paciente: “Gato 3”, macho inteiro de raça indeterminada, 2 anos de idade, com acesso ao exterior e 2.8 kg de peso vivo

História clínica: Aos dois anos de idade, surgiu à consulta com dispneia expiratória, taquipneia e, à auscultação pulmonar foram audíveis sibilos e aumento do murmúrio vesicular - restante exame de estado geral normal. O “Gato 3” tinha história de tosse desde há 5 meses e com alguns episódios pontuais de dispneia na semana que antecedeu a consulta. Na anamnese foram ainda recolhidas informações acerca da exposição a fumos - donos não fumadores - poeiras ou pós - areia da liteira trocada 2 semanas antes. Até este episódio, o gato era aparentemente saudável, todavia não havia sido testado para FIV ou para o vírus da leucemia felina (FeLV – *feline leukemia virus*). Dado o “Gato 3” estar com sinais evidentes de stress respiratório, este foi estabilizado com administração de dexametasona na dose 0.01-0.16 mg/kg IM, aminofilina na dose 2-5 mg/kg IV e oxigenoterapia com máscara facial. Somente após a sua estabilização, foi realizada uma radiografia torácica onde foi detetado: padrão bronco-intersticial, hiperinsuflação pulmonar e aplanamento da cúpula diafragmática (figura 6). Para além disso, foi sugerido e aceite pelo tutor a realização de um hemograma onde não foi detetada qualquer alteração. Foram ainda feitas algumas análises bioquímicas, tendo sido apenas detetado um aumento das proteínas totais (10 g/dL). Após estes resultados, foram realizadas as provas necessárias para descartar a presença de parasitas com envolvimento cardiopulmonar, nomeadamente, a prova serológica para descartar dirofilariose e técnicas de coprologia – método de flutuação e método de Baermann – para a deteção de outros parasitas. Nenhum dos exames revelou a presença de parasitas. Animal foi ainda testado para FIV e FeLV e os resultados foram negativos. O passo seguinte, consistiu na realização de LBA e respetiva cultura, onde não houve crescimento de bactérias aeróbias nem anaeróbias, PCR para deteção de *Mycoplasma spp.*, cujo resultado foi negativo, e citologia, onde se verificou aumento da concentração celular, com predomínio de eosinófilos e macrófagos. Quanto à terapêutica instituída, foi proposto, numa fase inicial, administrar teofilina 25 mg/Kg SID 5 dias e prednisolona 1 mg/Kg BID 5 dias, seguido de desmame mais 10 dias. Importa dizer que, enquanto se aguardavam os resultados tanto da cultura do LBA, como do PCR, foi instituída terapêutica profilática com doxiciclina 10 mg/Kg SID 3 semanas. O mesmo aconteceu enquanto se aguardavam os resultados dos exames para despiste de parasitas com envolvimento cardiopulmonar, tendo sido aplicado terapêutica profilática com fenbendazol 100 mg/Kg SID durante 5 dias

Posteriormente, foi adicionada a terapêutica inalatória, nomeadamente proprionato de fluticasona 250ug BID e salbutamol 200ug BID. Alguns meses mais tarde, o “Gato 3” foi considerado um animal estável e, por isso, a dose de corticoterapia oral foi diminuída até à mínima eficaz e, aquando da ocorrência de crises asmáticas foi aconselhada a realização de terapia inalatória na dose inicial - quer o glucocorticoide quer o broncodilatador. Foi ainda aconselhado a remoção do ambiente de possíveis fatores exacerbantes. Ficou em aberto a realização de outras terapias caso a proposta inicialmente não se revelasse eficaz, tal como a ASIT. A utilização de tratamento adjuvante com nutracêuticos, como o ómega-3 também foi ponderada.

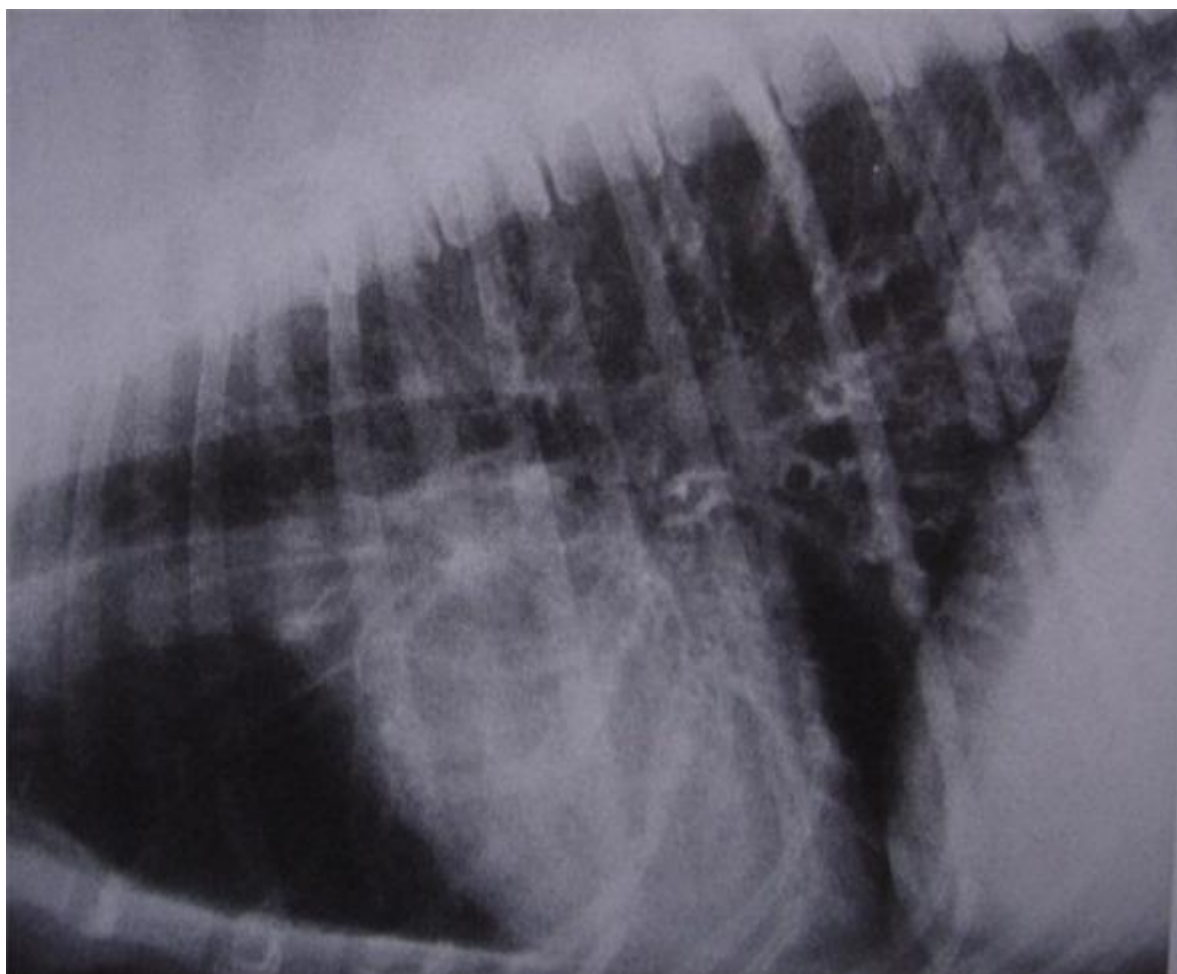


Figura 6. Radiografia torácica (projeção latero-lateral) do “gato 3” onde é evidente o padrão bronco-intersticial. Cedido por HVVC.

Discussão: Tendo em conta a apresentação clínica inicial do animal, os diagnósticos diferenciais são a asma felina, bronquite crónica, infeção respiratória inferior e parasitas com envolvimento cardiopulmonar como o *Aelurostrongylus abstrusus*, *Dirofilaria immitis*, e *Toxocara cati*.

A terapêutica de emergência realizada foi, na generalidade, de acordo com o que está descrito como sendo o melhor, à exceção do broncodilatador, que, ao invés da aminofilina, considerada menos potente (Ettinger and Feldman 2018), deveria ter sido dada preferência à terbutalina na dose 0.01 mg/Kg IM ou SC (Dye and Costa 2004). Para além disso, relativamente à utilização da teofilina, em medicina humana é considerada como último recurso e a informação existente acerca da sua real eficácia é ainda curta (Muhrrer 2018; Cheung Wong and Farne 2020). A metilprednisolona é o glucocorticoide de eleição para crises asmáticas e não a dexametasona (Ettinger and Feldman 2018). Porém, é importante dizer, que não só neste caso, mas como em todos os outros, a escolha dos fármacos a utilizar está dependente da disponibilidade dos mesmos no hospital/clínica/consultório. O método de oxigenoterapia utilizado, a máscara facial, apesar de estar descrito, não é considerado o melhor, uma vez que a sua colocação está associada a um acréscimo de *stress* por parte do animal, o que acaba por torná-la ineficiente (Ettinger and Feldman 2018).

Os exames realizados são os aconselhados para chegar um diagnóstico definitivo de asma felina – quer os que permitam diagnosticar a doença assim como os que permitem descartar outras causas para os sinais clínicos. Os resultados obtidos são sugestivos de asma felina, nomeadamente o padrão bronco-intersticial, hiperinsuflação pulmonar e aplanamento da cúpula diafragmática na radiografia torácica (Jonhson 2014; Nelson and Couto 2014) o predomínio dos eosinófilos na citologia do LBA (Little 2015) e o aumento das proteínas totais, possivelmente sugestivo de estimulação imunitária crónica (Dye and Costa 2004). A testagem para FIV/FelV é importante, uma vez que se trata de um animal com acesso ao exterior, e a presença de uma ou ambas as doenças pode condicionar o tipo de terapêutica a implementar (Miller et al. 2019).

A terapêutica instituída foi a adequada, incluindo o período de corticoterapia oral em simultâneo com a inalatória, num período de cerca de 2 semanas, aumentando as probabilidades de sucesso da mesma (Little 2015). A introdução da terapêutica inalatória, quer com glucocorticoides quer com broncodilatadores, numa fase precoce está aconselhada na medicina humana e tem vindo a demonstrar ser eficaz no controlo da sintomatologia e prevenção de agudizações (Global Initiative for Asthma 2010). Porém, deve dar-se preferência aos β 2-agonistas adrenérgicos de longa ação, como o caso do salmeterol, em detrimento dos de curta ação (Johnson 2014; Trzil and Reiner 2014). Há indícios de que o uso crónico de β 2-agonistas adrenérgicos de curta ação, como o salbutamol, acelera a deterioração da função pulmonar e devem ser usados somente em situações agudas onde o alívio imediato é pretendido (Trzil and Reiner 2014). Contudo, não há informação acerca da demonstração da técnica de utilização do MDI, que é, como já referido anteriormente, um passo essencial na promoção do sucesso da terapêutica (Cheung Wong and Farne 2020). Alertas importantes

como a exposição a eventuais fatores exacerbantes foram abordados assim como a sugestão de realização de novas terapêuticas com menos efeitos secundários, como a ASIT (Reinero et al. 2006) e, adjuvantes como os nutracêuticos (Trzil and Reinero 2014).

6. Discussão Final

O estudo e aplicação de conhecimentos acerca da fisiopatologia da asma humana em medicina veterinária pode permitir aumentar o conhecimento acerca deste complexo processo e, conseqüentemente abrir as portas a novos métodos de diagnóstico e terapêuticas, à semelhança do que já se faz no Homem. Todavia, apesar das semelhanças evidentes entre o Homem e o gato, é necessário prudência na extrapolação de informação entre uma espécie e outra.

A inexistência de normas de orientação acerca do diagnóstico, terapêutica e gestão a longo prazo da asma felina, torna a abordagem ao animal menos uniforme. Para além disso, a metodologia clínica de diagnóstico, em medicina veterinária, é menos específica, talvez devido à maior dificuldade em reduzir o leque de possíveis diagnósticos com base, em especial, na história clínica e anamnese, como no caso da medicina humana. Além do mais, as provas específicas de avaliação pulmonar, as PFP, já ampla e rotineiramente realizadas no Homem, só mais recentemente têm vindo a encontrar lugar na medicina veterinária e algumas, dada a metodologia inerente, que requerem cooperação por parte do animal, não são praticáveis na medicina veterinária. Importa ainda salientar as vantagens associadas à utilização das PFP, não só aquelas diretamente relacionadas com a melhor capacidade diagnóstica da medicina, mas também porque possibilitam alargar o conhecimento acerca destas doenças e, conseqüentemente, permitirem um maior progresso no que concerne à terapêutica (Dye and Costa 2004). Na medicina humana, a realização de determinados exames complementares, como por exemplo, a radiografia torácica, não têm a mesma importância como na medicina veterinária (Manique et al. 2014). No entanto, na asma felina a realização de uma radiografia não é sinónimo de deteção de lesões, isto porque, mesmo que estas existam a avaliação radiográfica é subjetiva e depende largamente da sensibilidade e experiência do observador ((Venema and Patterson 2010). Os biomarcadores começam igualmente agora a impor-se como ferramenta útil no diagnóstico da asma – apesar de ainda se encontrarem numa fase embrionária – e requerem prudência na sua escolha. A utilização, por exemplo, do monóxido de azoto fracionado no ar expirado como biomarcador de inflamação eosinofílica pode conduzir a conclusões enganadoras, já que a presença desta substância em elevadas concentrações não é específica da asma – pode ocorrer, por exemplo, na rinite alérgica – (Cheung Wong and Farne 2020). Por outro lado, a

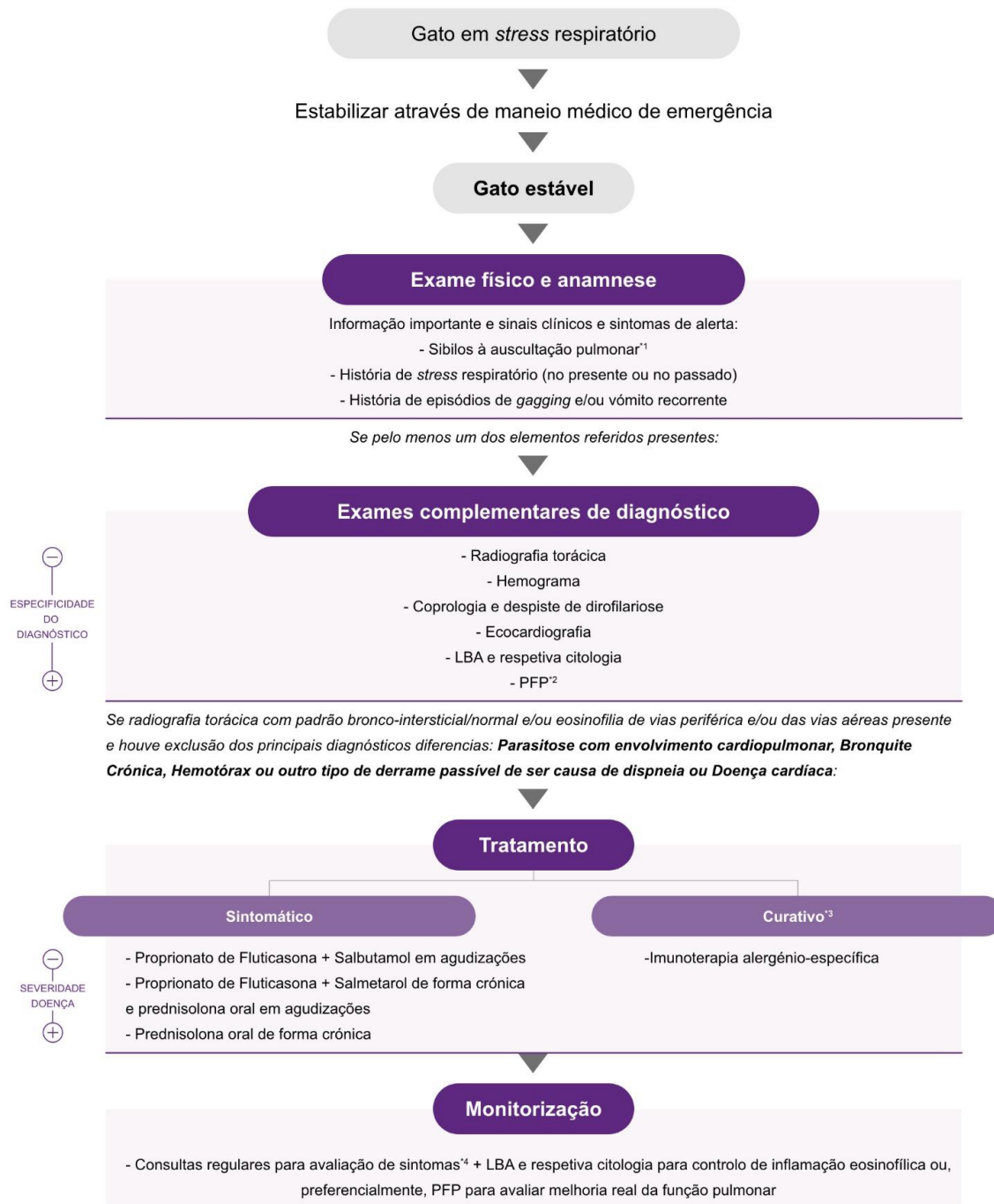
ausência/diminuição no número de eosinófilos presentes e/ou o predomínio de outras células – como os neutrófilos – na citologia do LBA, considerado um método de diagnóstico clássico, não exclui a possibilidade de a asma ser o diagnóstico definitivo (Nafe et al. 2010; Reinero 2011). A asma crónica conduz a danos das vias aéreas que, consequentemente, conduzem a inflamação neutrofílica, portanto, há uma sobreposição entre a bronquite crónica e a asma (Nafe et al. 2010). Por isso, apesar de ser considerado o mais próximo do teste de eleição, ou seja, do “*gold-standard*”, para o diagnóstico definitivo de asma, a dificuldade ainda existente na definição de valores de referência torna a análise do LBA não isenta de falhas (Reinero 2011). Tudo isto reforça a ideia, já mencionada ao longo desta dissertação, de que a obtenção de um diagnóstico deve ser realizada com base na interpretação conjunta da informação obtida na anamnese, exame físico e exames complementares de diagnóstico (Cheung Wong and Farne 2020).

No âmbito da terapêutica farmacológica da doença, a administração inalatória de glucocorticoides tem várias vantagens para além do menor risco de efeitos adversos – considerado o principal benefício –, tais como: a deposição direta – e por isso em maiores concentrações nos tecidos alvo – (Leemans et al. 2012), permitir o uso de menores doses – minimizando o risco de toxicidade sem comprometimento da eficácia – (Dye and Costa 2004) e, ainda, poder ser utilizado em animais cuja via sistémica esteja contraindicada como no caso do *diabetes mellitus* e na ICC (Leemans et al. 2012). Contudo, apesar das recomendações da utilização conjunta de broncodilatadores e glucocorticoides por via inalatória no Homem e no gato, esta não é, aparentemente, tão usada quanto deveria. Para além disso, quando a sua utilização é prescrita por parte dos clínicos, a escolha do broncodilatador associado, quando mantido de forma crónica, não é, muitas vezes, considerada a ideal – como foi possível perceber na discussão de resultados e dos casos clínicos selecionados. Embora a corticoterapia – oral e inalatória – continuar a ser considerada o pilar do tratamento na asma humana e felina, a falta de eficácia verificada em alguns casos e a enorme lista de efeitos secundários associados aos tratamentos convencionais, impulsionou a pesquisa e a implementação de novos tratamentos para a asma (Quirce et al. 2017). A ASIT é uma dessas novas terapêuticas com resultados promissores e menos efeitos adversos – e até há pouco tempo a única terapêutica com potencial curativo, em ambas as espécies. Importa acrescentar, que se for necessário proceder ao controlo da sintomatologia durante a realização da ASIT, este deve ser feito através da inalação de glucocorticoides, uma vez que a administração sistémica destes fármacos, aparentemente, interfere na eficácia deste protocolo (Chang et al. 2013). Mais recentemente, surgiram os tratamentos biológicos, como por exemplo, os mAb, estes últimos, para já, apenas disponíveis em medicina humana. Este tipo de terapêutica constitui um dos maiores avanços na terapêutica da asma e, por isso,

estudos acerca da sua aplicabilidade em gatos devem ser o passo seguinte na investigação acerca da asma felina. O surgimento destes novos tratamentos tem vindo a incentivar uma nova abordagem na medicina, denominada a medicina personalizada (Holgate et al. 2019). Esta nova abordagem defende que o tratamento deve ser delineado de forma a combater os mecanismos subjacentes à doença e ser adaptado ao paciente em questão (Holgate et al. 2019). Para isso, é importante ter em consideração, quer no Homem quer no gato, que a terapêutica a aplicar respeite as preferências e objetivos individuais (Holgate et al. 2019) – no caso da medicina veterinária, isto diz respeito ao tutor. Na maioria das vezes é esta a melhor terapêutica, talvez por uma maior adesão à mesma (Global Initiative for Asthma 2010). Ainda acerca da terapêutica, a importância da educação do tutor é muitas vezes menosprezada, sendo assim colocado em causa o sucesso do tratamento instituído. Na medicina humana, os enfermeiros assumem especial importância nesta etapa fazendo demonstrações práticas da utilização dos dispositivos (Muhrrer 2018). Atualmente, existe uma grande disponibilidade de recursos audiovisuais que podem servir como uma ferramenta valiosa, para além da demonstração, ao médico veterinário neste sentido. A falta de conhecimento de como o fazer torna este tipo de terapêutica muitas vezes temida pelos tutores e, através destes novos instrumentos educacionais, pode tornar-se em algo mais apelativo – devido a menores efeitos adversos associados a um bom grau de eficácia e à, muitas vezes, não necessidade de administração por via oral de comprimidos – e desmistificado.

Com o intuito de colmatar a falta de metodologia na abordagem clínica da asma felina, a Figura 7 ilustra, de uma forma sumária, uma proposta em termos de diagnóstico e terapêutica a um caso clínico de asma felina, com base na informação discutida ao longo desta dissertação.

Abordagem a um caso clínico suspeito de asma felina



*1 Um exame físico de estado geral sem alterações pode estar presente

*2 Se disponível, deve ser preferido em detrimento do LBA e respetiva citologia

*3 Após identificação do(s) alérgico(s) envolvidos

*4 Se controlados poderá evitar-se a realização de LBA e respetiva citologia dada a natureza invasiva deste procedimento

Figura 7 A abordagem a um caso clínico suspeito de asma felina (esquema original).

7. Referências Bibliográficas

Bloomfield SF, Rook GAW, Scott EA, Shanahan F, Stanwell-Smith R, Turner P. 2016. Time to abandon the hygiene hypothesis: New perspectives on allergic disease, the human microbiome, infectious disease prevention and the role of targeted hygiene. *Perspect Public Health*. 136(4):213–224. doi:10.1177/1757913916650225.

Busse WW. 2019. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int*. 68(2):158–166. doi:10.1016/j.alit.2019.01.004. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1323893019300139>.

Callahan GN, Yates RM, Warren AL. 2014. *Basic Veterinary Immunology: Part 1, chap 1-8*. 1st ed. Boulder, Colorado: University Press of Colorado. p. 350.

Chang C hoon, Cohn LA, DeClue AE, Liu H, Reinero CR. 2013. Oral glucocorticoids diminish the efficacy of allergen-specific immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet J*. 197(2):268–272. doi:10.1016/j.tvjl.2013.01.008.

Cheung Wong EH, Farne HA. 2020. Asthma: diagnosis and management in adults. *Med (United Kingdom)*. 48(5):303–313. doi:10.1016/j.mpmed.2020.02.001.

Cocayne CG, Reinero CR, DeClue AE. 2011. Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *J Feline Med Surg*. 13(8):558–563. doi:10.1016/j.jfms.2011.04.001.

Day MJ, Schultz RD. 2014. *Veterinary Immunology*. 9th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders.

Declue AE, Schooley E, Nafe LA, Reinero CR. 2009. FeG-COOH blunts eosinophilic airway inflammation in a feline model of allergic asthma. *Inflamm Res*. 58(8):457–462. doi:10.1007/s00011-009-0010-1.

Delgado C, Lee-Fowler TM, DeClue AE, Reinero CR. 2010. Feline-specific serum total IgE quantitation in normal, asthmatic and parasitized cats. *J Feline Med Surg*. 12(12):991–994. doi:10.1016/j.jfms.2010.08.006.

Demoly P, Makatsori M, Casale TB, Calderon MA. 2017. The Potential Role of Allergen Immunotherapy in Stepping Down Asthma Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 5(3):640–648. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.024.

Dye JA, Costa DL. 2004. *Textbook of Respiratory Disease in Dogs and Cats*. 1st ed. King L, editor. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders.

Eberhardt JM, DeClue AE, Reinero CR. 2009. Chronic use of the immunomodulating tripeptide feG-COOH in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 132(2–4):175–180. doi:10.1016/j.vetimm.2009.06.004.

Ettinger SJ, Feldman EC. 2018. Textbook of Veterinary Internal Medicine, 8th edition. *Can Vet J.* 59(7):769.

Fallis A. 2013. Summary for Policymakers. In: Intergovernmental Panel on Climate Change, editor. *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis*. Vol. 53. 6th ed. Cambridge, Minnesota: Cambridge University Press. p. 1–30. https://www.cambridge.org/core/product/identifier/CBO9781107415324A009/type/book_part.

Fulcher YG, Fotso M, Chang CH, Rindt H, Reinero CR, Van Doren SR. 2016. Noninvasive recognition and biomarkers of early allergic asthma in cats using multivariate statistical analysis of NMR spectra of exhaled breath condensate. *PLoS One.* 11(10):1–21. doi:10.1371/journal.pone.0164394.

George M. HF. 2016. Especificações técnicas para a realização de uma espirometria.

Global Initiative for Asthma. 2010. Pocket guide for asthma management and prevention: for adults and children older than 5 years. *Glob Initiat Asthma*. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Pocket+Guide+for+Asthma+Management+and+Prevention#1>.

Greene C. 1999. Infectious Diseases of the Dog and Cat. *Aust Vet J.* 77(3):194–194. doi:10.1111/j.1751-0813.1999.tb11241.x.

Gülsen A, Wallis S, Jappe U. 2019. Combination of immunotherapies for severe allergic asthma. *J Asthma.* 0(0):1–4. doi:10.1080/02770903.2019.1658204.

Hamilton D, Lehman H. 2019 Jul 29. Asthma Phenotypes as a Guide for Current and Future Biologic Therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.*:1–15. doi:10.1007/s12016-019-08760-x. <http://link.springer.com/10.1007/s12016-019-08760-x>.

Heller MC, Lee-Fowler TM, Liu H, Cohn LA, Reinero CR. 2014. Neonatal aerosol exposure to Bermuda grass allergen prevents subsequent induction of experimental allergic feline asthma: Evidence for establishing early immunologic tolerance. *Vet Immunol Immunopathol.* 160(1–2):20–25. doi:10.1016/j.vetimm.2014.03.006.

Holgate ST, Walker S, West B, Boycott K. 2019. The Future of Asthma Care. *Clin Chest Med.* 40(1):227–241. doi:10.1016/j.ccm.2018.10.013.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272523118301242>.

Johnson LR. 2014. Canine and feline respiratory medicine. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 44(1):9. doi:10.1016/j.cvsm.2013.09.002.

Lappin MR, Blondeau J, Boothe D, Breitschwerdt EB, Guardabassi L, Lloyd DH, Papich MG, Rankin SC, Sykes JE, Turnidge J, et al. 2017. Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med.* 31(2):279–294. doi:10.1111/jvim.14627.

Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka Christine M., Ellebracht RD, Reinero CR. 2009. Comparison of intradermal skin testing (IDST) and serum allergen-specific IgE determination in an experimental model of feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 132(1):46–52. doi:10.1016/j.vetimm.2009.09.014.

Lee-Fowler TM, Cohn LA, DeClue AE, Spinka Christine M, Reinero CR. 2009. Evaluation of subcutaneous versus mucosal (intranasal) allergen-specific rush immunotherapy in experimental feline asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 129(1–2):49–56. doi:10.1016/j.vetimm.2008.12.008.

Leemans J, Cambier C, Chandler T, Billen F, Clercx C, Kirschvink N, Gustin P. 2010. Prophylactic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and luteolin on airway hyperresponsiveness and inflammation in cats with experimentally-induced asthma. *Vet J.* 184(1):111–114. doi:10.1016/j.tvjl.2009.01.008.

Leemans J, Kirschvink N, Clercx C, Snaps F, Gustin P. 2012. Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *Vet J.* 192(1):41–48. doi:10.1016/j.tvjl.2011.01.020. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023311000396>.

Little SE. 2015. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*. 1st ed. Little SE, editor. Elsevier Inc.

Manique A, Arrobas AM, Todo-Bom A, Bugalho A, Carvalho A, Barreto C, Pedro E, Meneses F, Sousa JC de, Fonseca JA, et al. 2014. Boas práticas e orientações estratégicas para o controlo da asma no adulto e na criança. *Programa Nac para as Doenças Respir - DGS*:81.

Marks SL, Kook PH, Papich MG, Tolbert MK, Willard MD. 2018. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J Vet Intern Med.* 32(6):1823–1840. doi:10.1111/jvim.15337.

Meireles J, Paulos F, Serrão I. 2014. Dirofiliose canina e felina. *Rev Port Ciências Veterinárias*. 109:591–592.

Miller C, Powers J, Musselman E, Mackie R, Elder J, VandeWoude S. 2019. Immunopathologic Effects of Prednisolone and Cyclosporine A on Feline Immunodeficiency Virus Replication and Persistence. *Viruses*. 11(9):805. doi:10.3390/v11090805.

Muhrer JC. 2018. Update on Diagnosis and Management of Severe Asthma. *J Nurse Pract*. 14(7):520–525. doi:10.1016/j.nurpra.2018.04.003. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1555415518304203>.

Nafe LA, DeClue AE, Lee-Fowler TM, Eberhardt JM, Reinero CR. 2010. Evaluation of biomarkers in bronchoalveolar lavage fluid for discrimination between asthma and chronic bronchitis in cats. *Am J Vet Res*. 71(5):583–591. doi:10.2460/ajvr.71.5.583.

Nafe LA, Guntur VP, Dodam JR, Lee-Fowler TM, Cohn LA, Reinero CR. 2013. Nebulized lidocaine blunts airway hyper-responsiveness in experimental feline asthma. *J Feline Med Surg*. 15(8):712–716. doi:10.1177/1098612X13476705.

Quirce S, Phillips-Angles E, Domínguez-Ortega J, Barranco P. 2017. Biologics in the treatment of severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 45:45–49. doi:10.1016/j.aller.2017.09.012.

Ramsey I. 2017. BSAVA Formulary. Ramsey I, editor. *BSAVA Companion*. 2017(6):22–23. doi:10.22233/20412495.0617.22. <http://bsavalibrary.com/content/journals/10.22233/20412495.0617.22>.

Reinero C, Lee-Fowler T, Chang C-H, Cohn L, DeClue A. 2012. Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *Vet J*. 192(3):412–416. doi:10.1016/j.tvjl.2011.07.003. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090023311002735>.

Reinero CR. 2011. Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Vet J*. 190(1):28–33. doi:10.1016/j.tvjl.2010.09.022.

Reinero CR, Byerly JR, Berghaus RD, Berghaus LJ, Schelegle ES, Hyde DM, Gershwin LJ. 2006. Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol*. 110(1–2):141–153. doi:10.1016/j.vetimm.2005.09.013. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165242705002953>.

Reinero CR, Cohn LA, Delgado C, Spinka CM, Schooley EK, DeClue AE. 2008. Adjuvanted

rush immunotherapy using CpG oligodeoxynucleotides in experimental feline allergic asthma. *Vet Immunol Immunopathol.* 121(3–4):241–250. doi:10.1016/j.vetimm.2007.09.013.

Reinero CR, DeClue AE, Rabinowitz P. 2009. Asthma in humans and cats: Is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environ Res.* 109(5):634–640. doi:10.1016/j.envres.2009.02.001.
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013935109000206>.

Richard W. N, C. Guillermo C. 2014. *Small Animal Internal Medicine*. Igarss 2014.(1):1–5. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2.

Rishniw M. 2017. Feline asthma or feline heartworm disease: Does the diagnosis matter? *Vet J.* 223(2010):71–72. doi:10.1016/j.tvjl.2017.05.012.

Scott Danny W., Miller William H., Griffin Craig E., Scott D.W., Miller W.H., Griffin C.E. 2001. *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978072167618050002X>.

Scudellari M. 2017. Cleaning up the hygiene hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114(7):1433–1436. doi:10.1073/pnas.1700688114.

Sloan CD, Gebretsadik T, Wu P, Mitchel EF, Hartert T V. 2013. Reactive versus proactive patterns of inhaled corticosteroid use. *Ann Am Thorac Soc.* 10(2):131–134. doi:10.1513/AnnalsATS.201209-076BC.

Tilley LP, Smith Jr. FWK. 2016. *Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Canine and Feline*. 6th ed. New Delhi, India: Wiley Blackwell.

Trzil JE, Masseau I, Webb TL, Chang CH, Dodam JR, Liu H, Quimby JM, Dow SW, Reinero CR. 2016. Intravenous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for the treatment of feline asthma: a pilot study. *J Feline Med Surg.* 18(12):981–990. doi:10.1177/1098612X15604351.

Trzil JE, Reinero CR. 2014. Update on feline asthma. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 44(1):91–105. doi:10.1016/j.cvsm.2013.08.006.

Venema CM, Patterson CC. 2010. Feline asthma. What's new and where might clinical practice be heading? *J Feline Med Surg.* 12(9):681–692. doi:10.1016/j.jfms.2010.07.012.

Zhang P, Zein J. 2019. Novel Insights on Sex-Related Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 19(10):44. doi:10.1007/s11882-019-0878-y.
<http://link.springer.com/10.1007/s11882-019-0878-y>.

Zhang X, Fang L, Jiang K, He H, Yang Y, Cui Y, Li B, Qian G. 2019. Nanoscale fluorescent metal–organic framework composites as a logic platform for potential diagnosis of asthma. *Biosens Bioelectron.* 130:65–72. doi:10.1016/j.bios.2019.01.011.